

ANNÉE 2016

N° 052

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par Camille TARDIVEL

Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2016

Le mélange équimolaire protoxyde d'azote
oxygène : optimisation du remboursement en
ville

Président : Monsieur Christos Roussakis, Professeur de Biologie Cellulaire et Génétique Moléculaire

Membres du jury : Monsieur Jean Michel Robert, Professeur de Chimie Médicinale et Madame Caroline Bregman, Docteur en Pharmacie

Table des matières

Table des matières	1
Liste des tableaux	3
Liste des Figures	4
Abréviations	5
I. Mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote	6
1. Contexte de la douleur	6
2. Le mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote (MEOPA)	7
1. Historique	7
2. Propriétés du MEOPA	7
3. Statut réglementaire du MEOPA	9
3. Tarifs proposés aux praticiens	11
2. Recommandations pour l'utilisation du MEOPA en France	11
1. Soins dentaires	11
2. Douleur aiguë chez l'enfant	12
3. Biopsie prostate	12
3. Utilisations potentielles en villes	12
1. Indications	12
2. Etudes sur le recours du MEOPA en ville	13
3. Revue de la littérature sur l'utilisation « acte douloureux de courte durée »	17
4. Freins identifiés à l'utilisation du MEOPA en ville	26
5. Etats des lieux de l'utilisation en ville depuis 2009	28
6. Recommandations d'utilisation	28
II. Stratégie d'accès du MEOPA en ville	30
1. Processus d'inscription d'un acte professionnel	30
1. Expression de la demande auprès de la HAS	31
4. Evaluation médicale	32
5. Evaluation médico-économique et tarification	33
6. Consultation de l'UNOCAM	33
7. Décision de l'UNOCAM	33
8. Approbation ministérielle	33
9. Publication au Journal officiel	34
2. Modalités d'inscription sur la liste CCAM	34
1. Principes généraux de la CCAM	34
10. Notions d'acte global, de gestes complémentaires et modificateurs	34
11. Exploration de la possibilité de modifier un acte existant	35
III. Evaluation scientifique par la HAS	37
1. I - Informations sur le contexte	37

2	II - Informations sur l'acte	40
3	III – Technique(s) de référence ou alternative(S)	57
IV.	Conclusion	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : statut réglementaire des spécialités à base de MEOPA	9
Tableau 2 : Liste des études incluses dans la revue	19
Tableau 3 : Résultats des échelles d'intensité de douleur/coopération.....	25
Tableau 4 : Résultats des taux de réalisation de l'acte	25
Tableau 5 : Résultats de tolérance	26

Liste des Figures

Figure 1 : Populations recevant du MEOPA en ville	13
Figure 2 : Diagramme PRISMA, résumant les résultats de la recherche à chaque étape	19
Figure 3 : statut de randomisation des études	20
Figure 4 : statut de l'insu	20
Figure 5 : détail des études	21
Figure 6 : Pays de réalisation de l'étude	21
Figure 7 : comparateurs recensés parmi les études incluses	22
Figure 8 : Distribution du nombre d'étude en fonction de l'indication de l'AMM	22
Figure 9 : Structure de déroulement de l'étude.....	23
Figure 10 : Critères principaux de jugement	24
Figure 11 : Critère d'évaluation secondaire	24
Figure 12 : Echelle de douleurs/coopération utilisées en critère principal et secondaire.....	24
Figure 13 : Procédure d'inscription d'un acte professionnel	30

Abréviations

AAPD	American Academy of Pediatric Dentistry
ADF	Association des Dentistes de France
AIED	Association internationale pour l'étude de la douleur
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASA	Amélioration du service attendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
COEGD	Comité d'organisation des états généraux de la douleur
CNRD	Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur
CNSD	Confédération Nationale des Syndicats Dentaires
EVA	Echelle visuelle analogique
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
IDE	Infirmiers libéraux
IV	Intraveineuse
LCD	Réseau Lutter Contre la Douleur
MEOPA	Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote
MG	Médecins généralistes
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NIHB	Non-Insured Health Benefits
ONCD	Ordre National des Chirurgiens-Dentistes
PGR	Plan de gestion des risques
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNOCAM	Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire

I. Mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote

1. Contexte de la douleur

Selon l'Association internationale pour l'étude de la douleur (AIED), la douleur se définit comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes.¹

Le ministère de la santé complète cette définition en précisant qu' : *« il existe plusieurs types de douleur. [...] les douleurs liées aux soins : elles, sont provoquées par de nombreux soins (pansements, pose de sondes, perfusion), certains examens complémentaires (endoscopie, ponction lombaire...) ou la simple mobilisation du patient »*. Ces douleurs sont dites « procédurales ». Le ministère de la santé finit par conclure que les situations qui les engendrent doivent être identifiées et conduire à la mise en place de protocoles de prévention.² Plusieurs études illustrent aujourd'hui la douleur liée aux soins et notamment l'appréhension qu'elle induit au sein de la population vis-à-vis de certains soins.

Par exemple, selon un sondage de l'Institut Française de l'Opinion Publique (IFOP réalisé pour le laboratoire Air Liquide Santé, près d'une personne interrogée sur trois (32%) garde en souvenir un acte médical passé où il a ressenti une anxiété préalable et/ou une douleur induite pendant l'intervention du médecin et exprime une crainte d'avoir mal si un médecin leur annonce qu'il va devoir réaliser un acte médical.³

Par ailleurs, une enquête menée par le Comité d'organisation des états généraux de la douleur (COEGD) en 2003, auprès de 1 007 personnes représentatives de la population française de 18 ans et plus, sur la perception de la prise en charge de la douleur en France, rapportait que la douleur provoquée par les actes diagnostiques et thérapeutiques reste insuffisamment prise en charge avec 61% des patients qui disent ne pas avoir reçu de médicaments antalgiques afin de prévenir la douleur. L'enfant et la personne âgée étaient particulièrement concernés. La contention physique chez l'enfant et le déni de la douleur constituent encore trop souvent les réponses des soignants vis-à-vis de ce type de douleur.⁴

Depuis de nombreuses années, la douleur liée aux soins est pourtant un besoin bien identifié par les institutions publiques avec la mise en place de différents programmes :

- Loi du 9 août 2004, dont l'un des objectifs visait à prévenir la douleur d'intensité modérée lors de la prise en charge diagnostique ou thérapeutique des enfants
- Plan de lutte contre la douleur 2002-2005, où il est cité : « La douleur provoquée par les soins est prévisible et les moyens de prévention et de traitement sont connus. »
- Programme de lutte contre la douleur 2006 – 2010, dont la priorité n°3 était : d'« améliorer les modalités de traitement médicamenteux et d'utilisation des méthodes

non pharmacologiques pour une prise en charge de qualité » et la mesure 19 de l'objectif n°7 était : « d'améliorer la prévention des douleurs induites par les actes de soin ».

2. Le mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote (MEOPA)

1. Historique

Le protoxyde d'azote a été découvert en 1772 par Priestley qu'il baptise « gaz hilarant ». En 1799 à Bristol, Davy, décrit ses effets analgésiques. Le protoxyde d'azote est utilisé pour la première fois en anesthésie par inhalation en 1844 par Wells et Colton l'utilisent pour des extractions dentaires. Après son abandon pendant plus d'un siècle, le protoxyde d'azote est de nouveau utilisé par les chirurgiens-dentistes grâce à Colton en 1963. En parallèle, Andrews qui propose de le mélanger à l'oxygène évitant ainsi les effets secondaires liés à l'hypoxie à partir de 1868, l'augmentation de sa durée d'administration est rendue possible par. Depuis la fin du XIXe siècle, le protoxyde d'azote est largement utilisé en anesthésie pour potentialiser l'effet des autres anesthésiques. En 1961, l'anglais TUNSTALL réalise le premier mélange stable d'oxygène et de protoxyde d'azote à 50 % qu'il appelle « ENTONOX ».

2. Propriétés du MEOPA

Propriétés chimiques

Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) contient en volume 50% d'oxygène et 50% de protoxyde d'azote. L'oxygène sert de solvant au protoxyde d'azote, normalement liquide à ces conditions de température et de pression.

Le protoxyde d'azote est un gaz inorganique, incolore et inodore mais dont la saveur est légèrement sucrée. Sa faible solubilité dans le sang et les tissus explique ses principales caractéristiques pharmacocinétiques. Son absorption et l'élévation de sa pression partielle alvéolaire et tissulaire (cérébrale) sont très rapides, l'équilibration de la concentration alvéolaire avec celle des organes richement vascularisés dont fait partie le cerveau se fait seulement en 2 à 3 minutes et explique la rapidité d'apparition de ses effets cliniques. De même, l'arrêt de son administration entraîne une disparition rapide du gaz : moins de 5 minutes, au niveau cérébral, sanguin et pulmonaire, y compris après une longue durée d'inhalation. Le protoxyde d'azote possède une diffusibilité importante et pénètre dans les cavités aériennes closes beaucoup plus rapidement que l'azote n'en sort. Une conséquence de cette diffusibilité du gaz sont les phénomènes hypoxiques décrit par Fink en 1955 : lors de l'élimination du N₂O, le volume des gaz expirés dépasse celui des gaz inspirés et le passage du N₂O du sang vers l'alvéole est suffisamment rapide pour entraîner une diminution de la concentration des autres gaz alvéolaires dont l'oxygène. Mais ces hypoxies de diffusions survenaient après plusieurs heures d'inhalation, à des concentrations supérieures à 50% et

ne justifie pas un monitoring systématique de l'oxymétrie pendant l'administration du mélange équimolaire.¹⁰ Son métabolisme est très faible, estimé à seulement 0,004% du volume administré. Le métabolisme hépatique est négligeable.^{5 6} L'utilisation du protoxyde d'azote à la concentration de 50% ne rentre pas dans le cadre de l'anesthésie, car cette concentration est insuffisante pour induire une anesthésie générale. Le niveau de sédation obtenu avec le MEOPA correspond à une sédation consciente, c'est-à-dire que le patient est relaxé, détendu avec une attitude détachée de l'environnement.

Le mécanisme d'action à l'origine de ses effets analgésiques reste imparfaitement connu. Il semble que le système opioïde endogène et les voies descendantes noradrénergiques y jouent un rôle. L'analgésie est comparable à celle obtenue par l'injection de 10 mg de morphine.⁷ Le gaz élève le seuil de la perception douloureuse. Cette analgésie associe une action anxiolytique, euphorisante (« gaz hilarant ») et un effet antalgique avec une modification des perceptions sensorielles sans perte de contact verbal ni de conscience^{5,7}.

Il n'est pas dépresseur respiratoire, faiblement dépresseur myocardique, et respecte les réflexes de déglutition. Il ne nécessite donc ni jeûne, ni monitoring, ni personnel spécialisé pour son administration⁸.

Concept de sédation consciente

A ce jour, aucun consensus n'a été formulé quant à la définition de la sédation consciente.

La définition de chacun des termes de ce concept sont :

- Sédation : utilisation de moyen en majorité médicamenteux permettant de calmer le malade en vue d'assurer son confort physique et psychique tout en facilitant les soins
- Conscience : représentation mentale claire de l'existence, de la réalité de telle ou telle chose.

Selon Haas, cité dans la thèse de Nicol Olivia⁹, la sédation consciente peut se définir comme un niveau de légère dépression de la conscience qui permet au patient de conserver ses réflexes de protection des voies aériennes et de répondre aux stimuli physiques et aux commandes verbales.

Selon une autre publication de Philippart¹⁰, la sédation consciente se caractérise par :

- un état de conscience du patient ;
- des réflexes de protection des voies aériennes intacts ;
- une ventilation normale et des mouvements oculaires normaux ;
- une coopération totale du patient : ce dernier est en effet capable de répondre à un ordre et de donner des informations sur ce qu'il ressent ;
- un début de dépression du système nerveux central et notamment du cortex cérébral entraînant une baisse des facultés intellectuelles, de la mémoire et des fonctions d'intégration ainsi que de la perception du temps et de l'espace

- une diminution de réaction aux stimuli douloureux ;
- une diminution de la notion du temps et parfois une amnésie partielle de l'acte.

3. Statut réglementaire du MEOPA

1. En France

La première AMM d'une spécialité à base de MEOPA en France a été portée par les laboratoires AGA médical et Air Liquide Santé grâce à leur spécialité respectives MEDIMIX® et KALINOX® en 2001 dans les indications :

- Analgésie **des actes douloureux de courte durée** chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse.
- Sédation en soins dentaires, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés.
- En obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.
- Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux.

Les mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote sont des gaz médicaux comprimés en bouteille pour inhalation. Les spécialités Kalinox®, Entonox® et Antasol® ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001, Oxynox® en 2004, selon une procédure nationale. La spécialité Entonox® était initialement commercialisée sous le nom de Médimix® (changement de nom suivant l'avis de la Commission de Transparence du 03/09/2008). Depuis le 20/09/2011, l'AMM de Kalinox® est devenue une AMM de reconnaissance mutuelle, la France étant l'Etat-membre de référence.

En dépit d'une demande d'inscription sur les listes agréées aux collectivités et remboursables aux assurés sociaux, seule une inscription sur la liste agréée aux collectivités a été consentie par la Commission de la Transparence malgré un service médical rendu important. La Commission de la Transparence concluait que le rapport efficacité/événements indésirables du mélange protoxyde d'azote/oxygène était favorable et reposait sur un usage bien établi du produit.

Suite à cette première inscription, plusieurs autres spécialités ont fait leur arrivée sur le marché :

Nom de spécialité	Date de l'AMM	Avis CT	SMR	Usage	Liste
KALINOX	15/11/2001	10/07/2002	Important	Réservé à l'usage hospitalier	Collectivités
ENTONOX	15/11/2001	20/02/2002	Important		Collectivités
ANTASOL	04/03/2003	07/05/2003	Important		Collectivités
OXYNOX	23/12/2004	Non évalué	Non évalué		/

En 2009, dans le cadre de l'examen de la sortie de la réserve hospitalière des spécialités à base de MEOPA, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a examiné les prérequis réglementaires et techniques permettant leur mise à disposition hors établissements de santé dans des conditions de sécurité et de qualité satisfaisantes. Ces produits peuvent depuis cette date être délivrés pour un usage professionnel, en particulier dans les cabinets dentaires.

Compte-tenu de l'ensemble des risques liés à l'utilisation des spécialités à base de MEOPA, l'Agence a ainsi conditionné leur mise à disposition en dehors des établissements de santé à la mise en application d'un plan de gestion des risques (PGR) national commun comprenant :

- Réalisation d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée ;
- Sécurisation et traçabilité de la distribution et de la récupération, avec notamment la vérification à la commande de la qualité et de la formation du demandeur* ;
- Sécurisation de l'utilisation : volumes des bouteilles limité à 5L et sécurisation des bouteilles ;
- Réalisation d'un plan de formation des professionnels : médecins, pharmaciens et personnel soignant ;

Mise à disposition d'un document d'information destiné aux patients (en cas de stockage à domicile)

Par ailleurs, l'Agence avait mis en place un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance.

2. A l'étranger

Au Royaume-Uni, les méthodes communément utilisées pour la sédation consciente sont le MEOPA et la sédation intraveineuse (IV) par le midazolam notamment chez : ¹¹

- Patients anxieux ou phobiques ou ayant des déficiences mentales qui ne permettent pas une pratique des soins médicaux sécurisée ou qui refusent les soins
- Patients ayant un fort réflexe nauséeux
- Les patients devant subir un acte désagréable et/ou prolongé

Au Canada, le NIHB Program (Non-Insured Health Benefits) offre une couverture financière pour la sédation minimale au protoxyde d'azote¹² dans le cadre, par exemple, de la prise en charge de soins dentaire chez des patient autiste ou pour un score de comportement de Venham de 3 et 4 ¹³

Aux Etats-Unis, la AAPD (American Academy of Pediatric Dentistry) recommande le MEOPA comme une technique efficace et sûre pour réduire l'anxiété, produire une analgésie et améliorer la communication entre le patient et le professionnel de santé.

3. Tarifs proposés aux praticiens

D'après les données reportées dans la thèse d'Alban Chateau, les laboratoires Linde Healthcare et Air Liquide Santé proposent des tarifs assez similaires. La bouteille B5 était au moment de l'enquête, proposée à 190 euros l'unité avec des frais de location par bouteille de 35 euros par mois et des frais de livraison de 50 à 60 euros ;

- Le matériel consommable (filtres antibactériens, masques ...) : environ de 120 euros le kit 15 administrations ;
- Le prix unitaire de la valve unidirectionnelle se situe entre 500 et 600 euros.

Soit une somme totale d'au moins 1200 euros pour débiter l'utilisation du MEOPA.

Ainsi le coût par geste de 10 à 15 minutes variait de 20 à 40 euros.

2. Recommandations pour l'utilisation du MEOPA en France

Depuis novembre 2009, l'AMM du MEOPA a été rectifiée et annule la restriction d'usage au milieu hospitalier.

1. Soins dentaires

En odontologie, l'Association des Dentistes de France (ADF)¹⁴ et le CNSD¹⁵ recommande la sédation consciente comme recours à la prise en charge de la douleur lors d'un acte de soin dentaire notamment chez des patients souffrant de pathologies lourdes, handicapés ou phobiques l'indication thérapeutique de ce médicament vise à obtenir une sédation consciente

L'Ordre National des Chirurgiens-Dentistes (ONCD) reconnaît l'aptitude des chirurgiens-dentistes à l'utilisation en cabinet de ville, au regard d'une liste de formations établie par un comité scientifique. Les industriels responsables de la distribution des différentes spécialités Le CNSD estime à 10 à 15 % la population présentant des troubles cognitifs et/ou d'anxiété phobique avérés.¹⁶

2. Douleur aiguë chez l'enfant

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en 2009, le MEOPA est le produit de référence pour les actes et les soins douloureux chez l'enfant car il possède un ensemble de caractéristiques originales : rapidité et réversibilité d'action, effet antalgique/anxiolytique et un excellent profil « bénéfique/risque ». Ces recommandations reconnaissent néanmoins une limite de son efficacité pour certains actes et soins douloureux et la nécessité de recourir alors à la kétamine à faible dose. Les enfants de moins de 2 ans ont des effets moins marqués.

3. Biopsie prostate

L'association française d'urologie a publié en 2011 des recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. Pour l'analgésie, une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1 % est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen (niveau de preuve 1). L'instillation intra rectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc péri prostatique (niveau de preuve 1). L'analgésie au MEOPA est également possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé. Néanmoins, un taux d'échec de 10 à 30 % était reporté dans l'étude de Long et al.¹⁷

3. Utilisations potentielles en villes

1. Indications

Parmi les indications du MEOPA reportées en section En *France*, deux s'inscrivent potentiellement dans un usage en ville :

- Analgésie **des actes douloureux de courte durée** chez l'adulte et l'enfant, notamment ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques et ponction veineuse.
- Sédation en soins dentaires, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés.

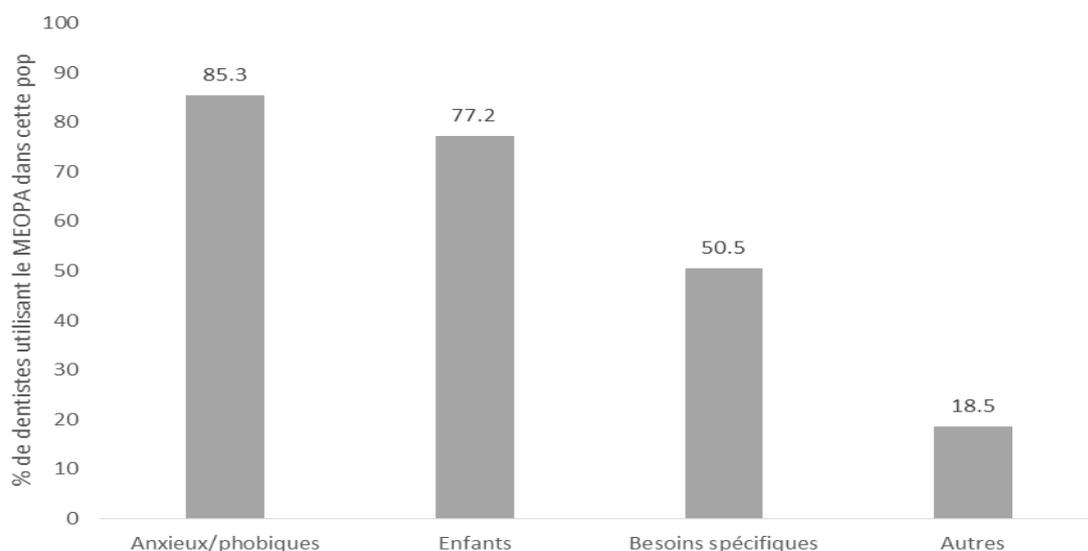
Compte tenu de la formulation de l'indication en obstétrique, stipulant un usage hospitalier seulement, et les conditions de prises en charge liées à la médecine ces indications ne sont pas transposables pour une utilisation en ville.

2. Etudes sur le recours du MEOPA en ville

1. Soins dentaires

Une enquête menée par Vilanova-Saingery C.¹⁸ a étudié l'utilisation en pratique courante du MEOPA au sein des cabinets dentaires en France. Cette étude a été conduite parmi tous les praticiens agréés de France (N=1 173) dont 225 ont accepté de participer à l'étude. Les praticiens inclus ont dû répondre à un questionnaire en ligne relatif à leur utilisation du MEOPA. Les résultats de l'analyse montraient que les dentistes utilisaient le MEOPA conformément à son AMM, principalement chez les patients phobiques et les enfants :

Figure 1 : Populations recevant du MEOPA en ville



2. Actes douloureux

Afin de mieux comprendre quels sont ces gestes/soins douloureux effectués et/ou prescrits par les médecins généralistes et infirmiers libéraux pouvant nécessiter le recours au MEOPA et d'évaluer le recours actuel au MEOPA en médecine de ville, une étude conduite dans le 11^{ème} arrondissement en collaboration avec le Réseau Lutter contre la Douleur (LCD) à Paris. Cette enquête visait également à mettre en évidence les différents éléments manquants à ce jour pour la faisabilité du MEOPA en ville. En pratique, l'objectif était de faire un recensement

des soins/gestes douloureux prescrits et effectués par les professionnels de santé de ville, et déterminer la place du MEOPA dans ce contexte. Pour ce faire, une enquête téléphonique a été menée entre Mai et Novembre 2011 auprès des médecins généraliste et infirmiers libéraux dans le 11ème arrondissement de Paris, via un questionnaire standardisé.

Au total, 160 médecins généralistes (MG) et 99 infirmiers libéraux (IDE) ont été interrogés avec respectivement 31% et 38% de réponse, soit 87 questionnaires remplis et analysés. Parmi les réponses, 84% des médecins généralistes et 97% des infirmiers libéraux avaient des patients confrontés à des soins/gestes douloureux.

Au cours de cette enquête, les médecins et IDE ont été interrogés au sujet des différents gestes/soins douloureux, recensés par les professionnels de santé dans leur activité, qu'ils soient prescrits ou effectués par ces derniers. La fréquence de recensement par acte et par type de professionnel de santé est reportée dans les Figure 1 et Figure 2.

Figure 1 Gestes/soins douloureux pratiqués et/ou prescrits par les MG

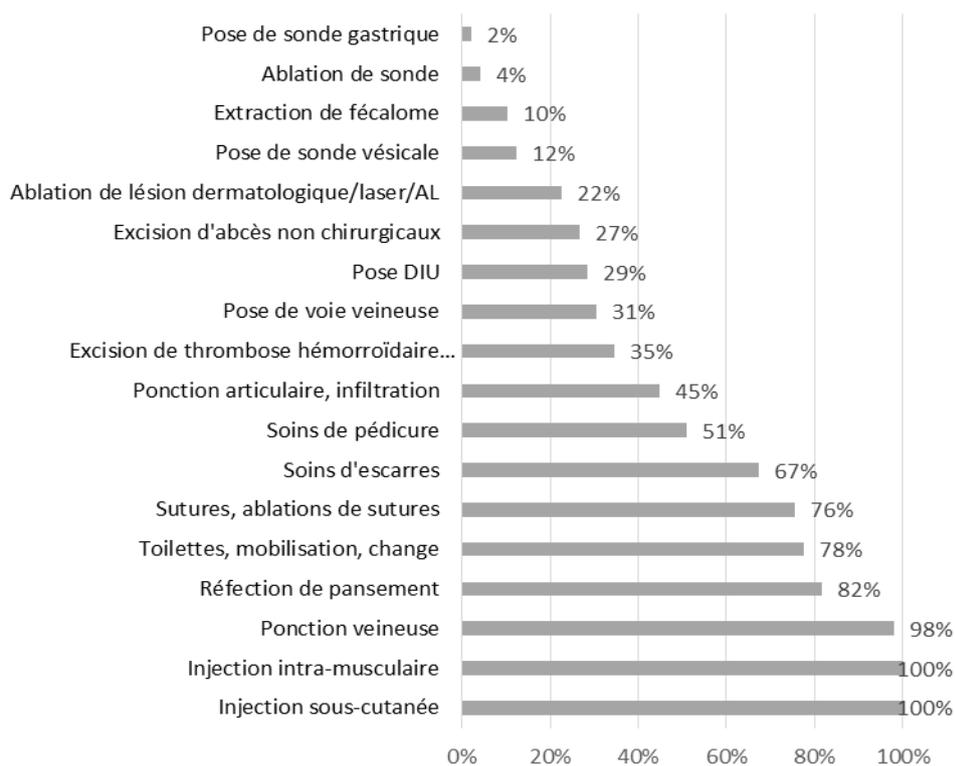
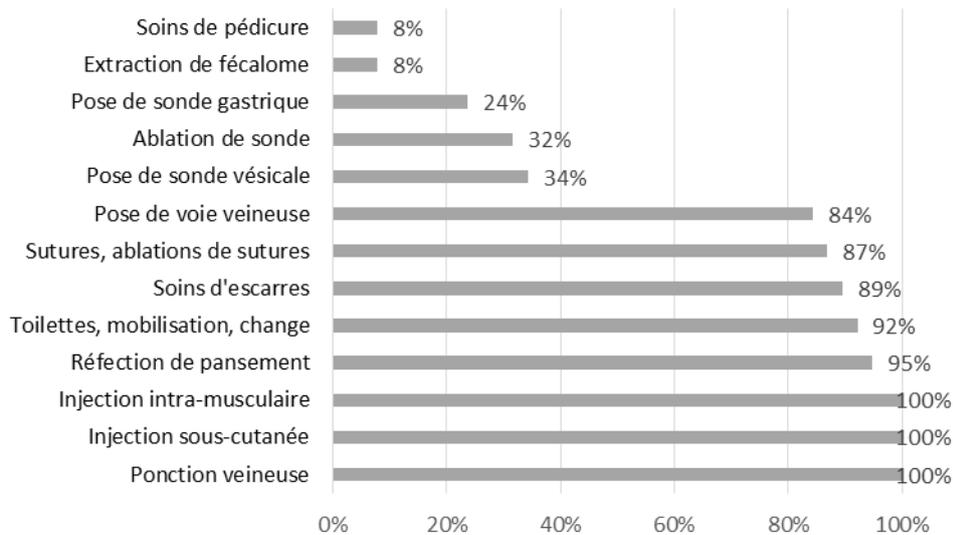


Figure 2 Gestes/soins douloureux pratiqués par les IDE.



Les injections, les réfections de pansements, la toilette, les soins d'escarres et les sutures constituaient les actes les plus fréquemment prescrits et réalisés pour les deux types de professions de santé.

Ces soins et gestes douloureux étaient effectués majoritairement au domicile du patient pour les IDE et aussi bien au cabinet qu'au domicile du patient pour les MG.

Figure 3 Lieu de recours aux gestes/soins douloureux en médecine de ville.

Lieu de prise en charge	MG	IDE
Cabinet	96% (47/49)	45% (17/38)
Domicile	82% (40/47)	97% (37/38)

Figure 4 Indications proposées par les MG pour le recours au MEOPA

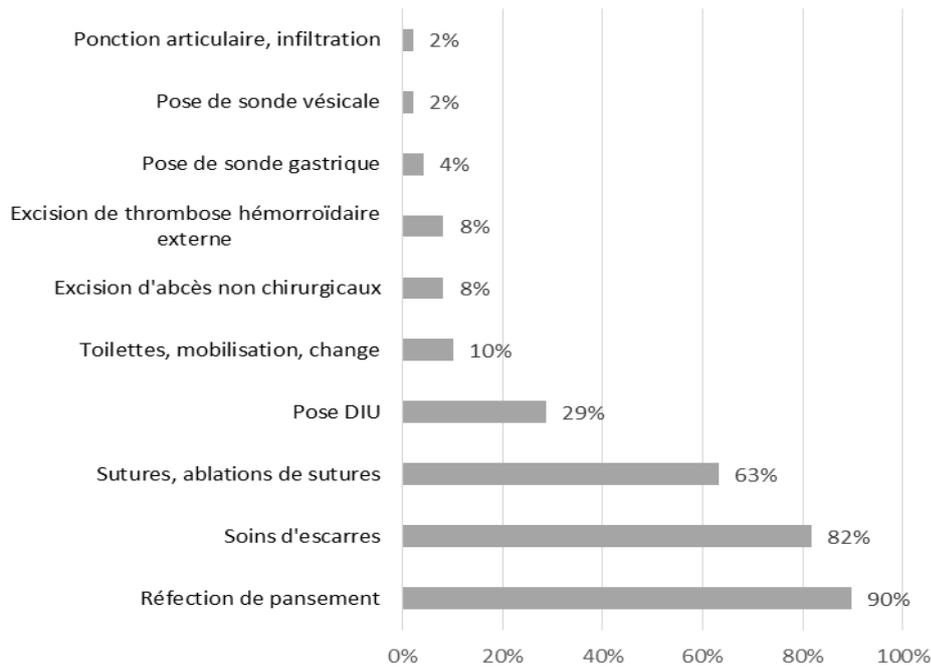
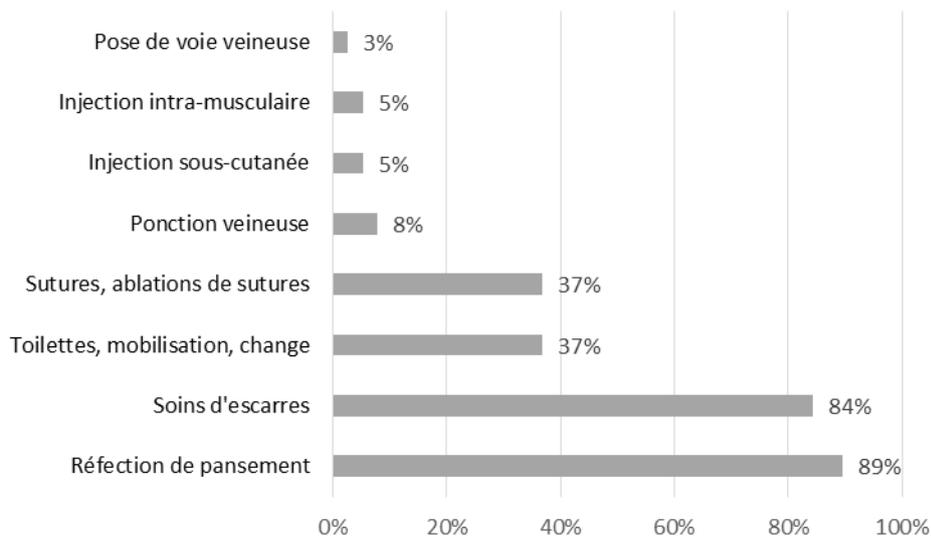


Figure 5 Indications proposées par les IDE pour le recours au MEOPA



En dépit de la taille de l'échantillon, cette étude a permis de définir en partie les utilisations potentielles du MEOPA en ville et plus particulièrement les actes tels que la réfection de pansement, les soins d'escarres, les sutures et la toilette au cours desquels le MEOPA pourrait améliorer la prise en charge de la douleur. L'auteure concluait que le MEOPA était une option pharmacologique de choix dans la prise en charge de nombreux soins/gestes douloureux.

3. Revue de la littérature sur l'utilisation « acte douloureux de courte durée »

1. Objectif de la revue

Dans le cadre de ce travail, une revue de la littérature a été conduite afin de d'identifier les indications ayant fait l'objet d'un ou plusieurs essais cliniques et d'en extraire la méthodologie utilisée et les résultats reportés. L'objectif était d'apprécier le niveau de preuve associé à ces différentes utilisations.

2. Méthode

Pour conduire cette revue systématique de la littérature, les recommandations de York, dont la méthodologie est détaillée ci-dessous [19], ont été suivies. 31 mai 2016.

➤ Questions d'étude

La revue systématique de la littérature présentait deux objectifs :

Les critères PICOS (Population, Intervention, Comparateur, Outcome et Study type) ont été utilisés afin de spécifier les questions d'étude (voir **Error! Reference source not found.**).

Tableau 1 Les critères PICOS

PICOS	Description
Population	Patients recevant un acte douloureux ou des soins dentaires
Intervention	MEOPA
Comparateur	Tous
Outcome (événement mesuré)	Efficacité clinique et tolérance
Study type (type d'étude)	Essais cliniques

➤ Stratégie de recherche

Les recherches ont été menées sur la base de données MEDLINE, via PubMed, et complétées par la littérature grise.

La stratégie de recherche combinera les termes liés l'intervention et à l'événement mesuré. Pour chacun de ces critères, les termes MeSH seront identifiés ainsi que certains mots-clés afin de s'assurer que les publications non-indexées sous la catégorie MeSH sont bien capturées.

Tableau 2 : mots de recherche

	Mots clé pour la recherche Pubmed	Résultats
1	("Oxygen"[Mesh]) AND "Nitrous Oxide"[Mesh]	2 596
2	Filters: Humans	1 865
3	Filters: Clinical trial	363

Les recherches manuelles dans la littérature grise ont été menées sur les sites :

- Du CNRD (Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur)
- Du CNSD (Confédération Nationale des Syndicats Dentaires)
- Google
- Réseau LCD (Lutter Contre la Douleur)
- ONCD (Ordre national des chirurgiens-dentistes)

➤ Critères d'inclusion/exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis préalablement à la sélection des études.

La liste des critères couvrait :

- La population entrant dans les indications transposables à la ville (actes douloureux et soins dentaires).
- l'intervention, c'est-à-dire le MEOPA, les études comparant des mélanges non équimolaires n'étaient pas incluses dans la revue ;
- le type de résultats reportés dans la publication, c'est-à-dire les données relatives à l'efficacité et la tolérance
- Publication dont la qualité méthodologique peut permettre de supporter un argumentaire clinique.

➤ Sélection des études

Les recherches ont été menées sur les bases précitées et une base de données bibliographique reportant toutes les publications identifiées a été préparée en utilisant le logiciel EndNote®.

La première phase de sélection a consisté à revoir les titres et résumés de chaque étude afin de les sélectionner en appliquant les critères d'inclusion/exclusion pré-spécifiés. A l'issue de cette première phase, les articles identifiés ont été revus dans leur intégralité et sélectionnés selon la même liste de critères d'inclusion/exclusion pré-spécifiés.

La sélection des études doit être en théorie effectuée par deux analystes différents : un premier analyste évaluera l'étude et un deuxième validera le critère appliqué. Tout désaccord entre les devrait être résolu par une discussion.

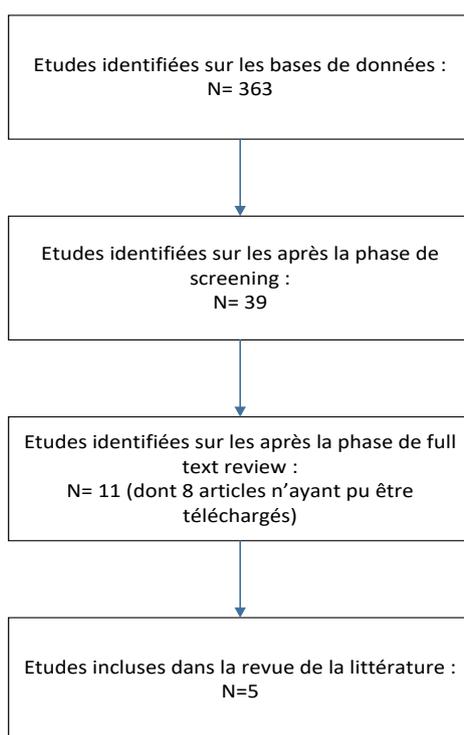
Un fichier Excel® contenant la liste des citations, des résumés (lorsque disponibles), le statut d'éligibilité et la raison d'exclusion a été préparé, ainsi qu'un organigramme pour chaque recherche basé sur l'organigramme PRISMA.

Chacun des résumés identifiés et potentiellement pertinents, a été évalué en fonction de critères prédéterminés. Les résumés premièrement sélectionnés et pour lesquels la version intégrale a été obtenus ont fait l'objet d'une deuxième sélection.

3. Résultats de la recherche

Les résultats de la recherche sont résumé dans la

Figure 2 : Diagramme PRISMA, résumant les résultats de la recherche à chaque étape



Au total, la revue a permis d'identifier 5 études pouvant soutenir l'intérêt du MEOPA en termes d'efficacité et de tolérance, au cours d'une soumission auprès de la HAS.

Tableau 2 : Liste des études incluses dans la revue

N°	Auteurs	Année	Titre
27	Bauer C, Lahjibi-Pau-let H, Somme D, et al.	2007	Tolerability of an equimolar mix of nitrous oxide and oxygen during painful procedures in very elderly patients
80	Faulks D, Hennequin M, Albecker-Grappe S, et al.	2007	Sedation with 50% nitrous oxide/oxygen for outpatient dental treatment in individuals with intellectual disability

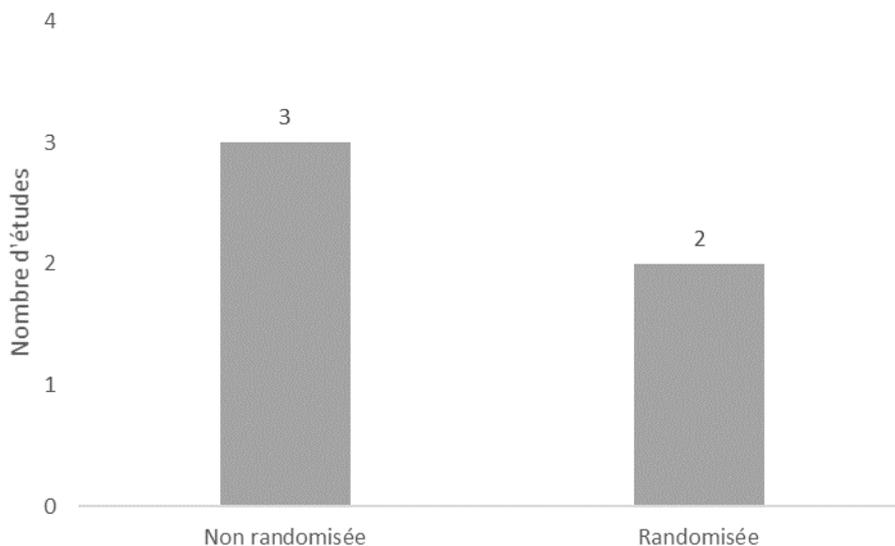
128	Hennequin M, Col-lado V, Faulks D et al.	2012	A clinical trial of efficacy and safety of inhalation sedation with a 50% nitrous oxide/oxygen premix (Kalinox) in general practice
228	Paris A, Horvath R, Basset P et al.	2008	Nitrous oxide-oxygen mixture during care of bedsores and painful ulcers in the elderly: a randomized, crossover, open-label pilot study
251	Reinoso-Barbero F, Pascual-Pascual I, de Lucas R et al.	2011	Equimolar nitrous oxide/oxygen versus placebo for procedural pain in children: a randomized trial

4. Résultats descriptifs

➤ Méthodologie

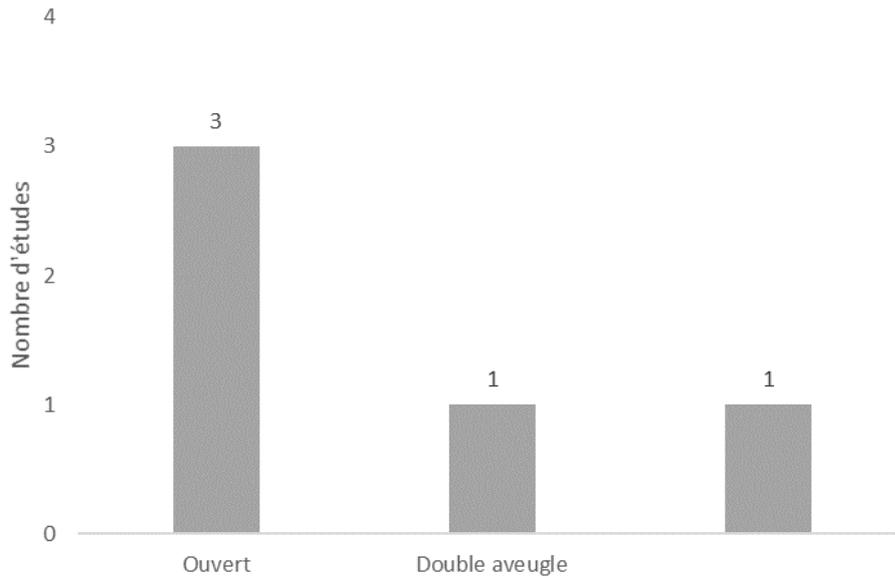
Parmi les études incluses, 2 avaient fait l'objet d'une randomisation et 2 autres n'étaient pas randomisées et qui correspondaient à 2 études observationnelles de grande ampleur conduites en France.

Figure 3 : statut de randomisation des études



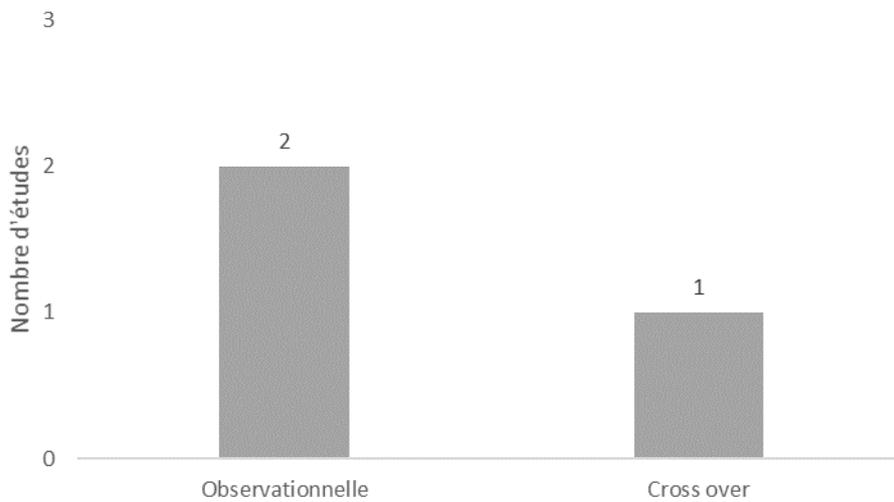
Parmi les études incluses dans la revue, 5 présentaient des informations relatives à l'insu des participants à l'étude. Trois études étaient menées en ouvert et 2 en double aveugle.

Figure 4 : statut de l'insu



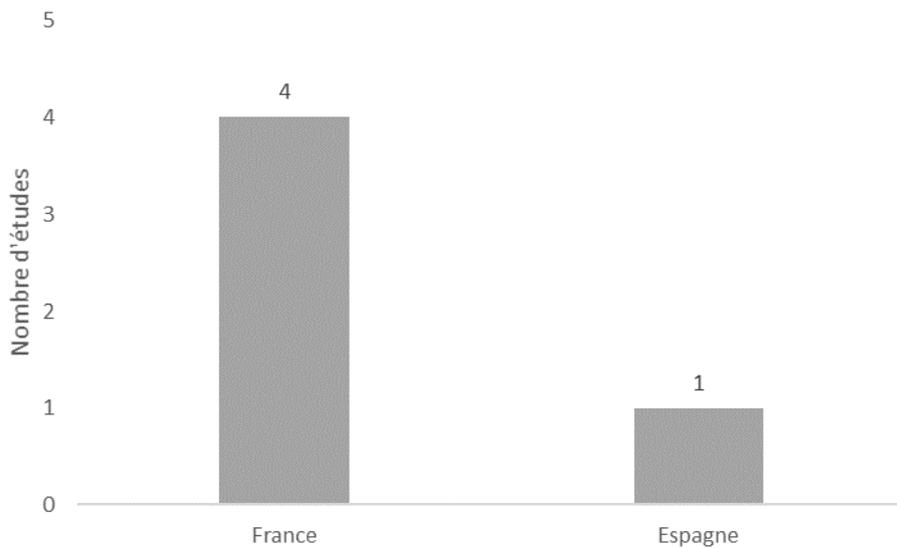
Parmi les études incluses, 2 étaient de type interventionnel et 1 autre présentait un design en cross over.

Figure 5 : détail des études



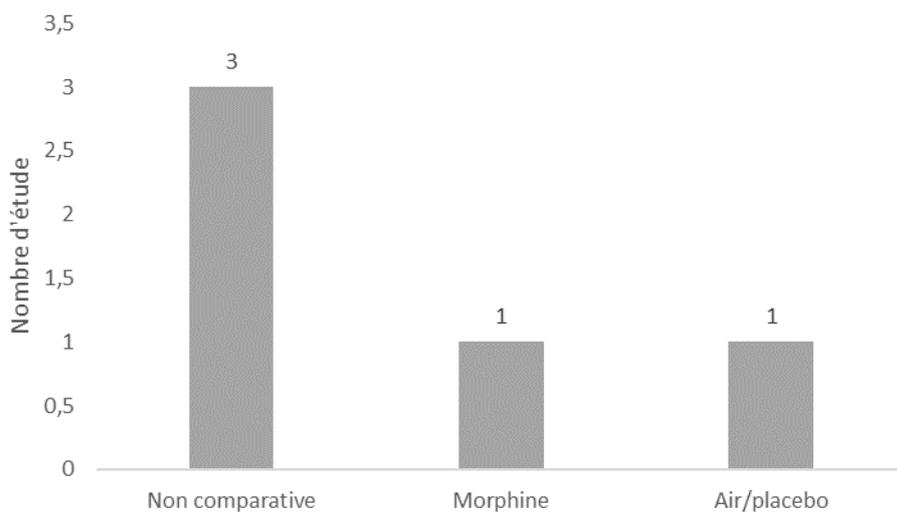
Aucun filtre géographique n'a été appliqué au cours de la revue. Néanmoins, 4 études incluses sur 5 ont été réalisées en Europe dont 4 en France. La dernière étude a été conduite en Espagne.

Figure 6 : Pays de réalisation de l'étude



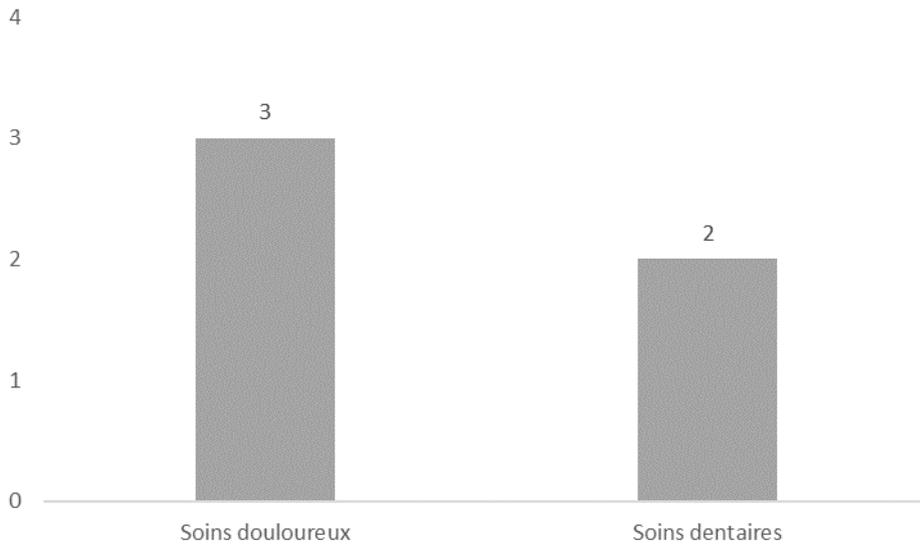
Parmi les études incluses, 3 n'étaient pas comparatives. Les 2 études restantes comparaient le MEOPA à un placebo et à la morphine respectivement.

Figure 7 : comparateurs recensés parmi les études incluses



En termes d'indication, 3 études exploraient l'intérêt du MEOPA dans l'indication en soins dentaires et 5 études son intérêt au cours de la réalisation d'actes douloureux de courte durée.

Figure 8 : Distribution du nombre d'étude en fonction de l'indication de l'AMM

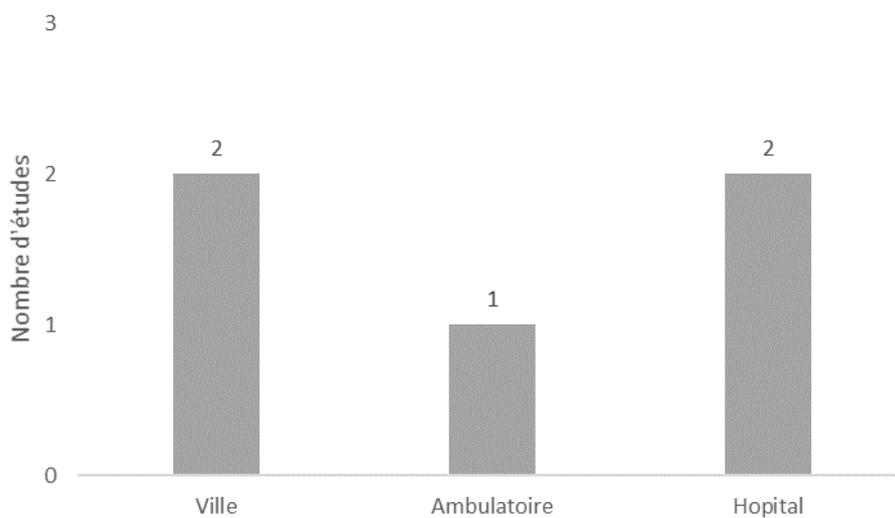


Pour les soins douloureux, les actes identifiés au cours des études identifiées étaient :

- Escarre
- Ulcère
- Suture
- Pose de cathéter urinaire

En raison de sa sortie récente de la réserve hospitalière et des difficultés du MEOPA à s'intégrer en ville, seulement 2 études ont pu être réalisées en ville. Ces deux études concernaient chacune une des deux indications d'intérêt.

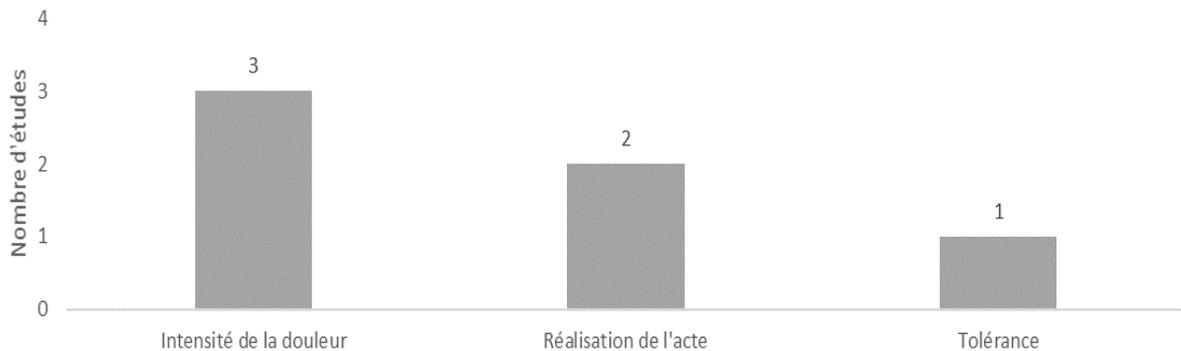
Figure 9 : Structure de déroulement de l'étude



➤ Analyse des données

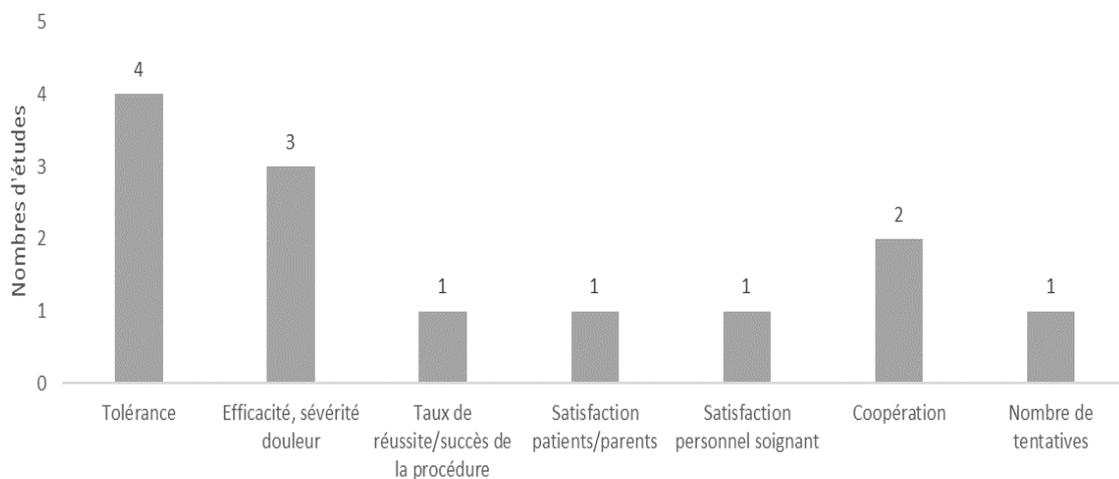
Les critères principaux de jugements étaient l'intensité de la douleur reportée dans 3 des 5 études incluses. Les deux autres critères reportés étaient le taux de réalisation de l'acte et la tolérance. L'étude de Paris et al. reportait deux critères principaux de jugement à savoir l'intensité de la douleur et le taux de réalisation de l'acte.

Figure 10 : Critères principaux de jugement



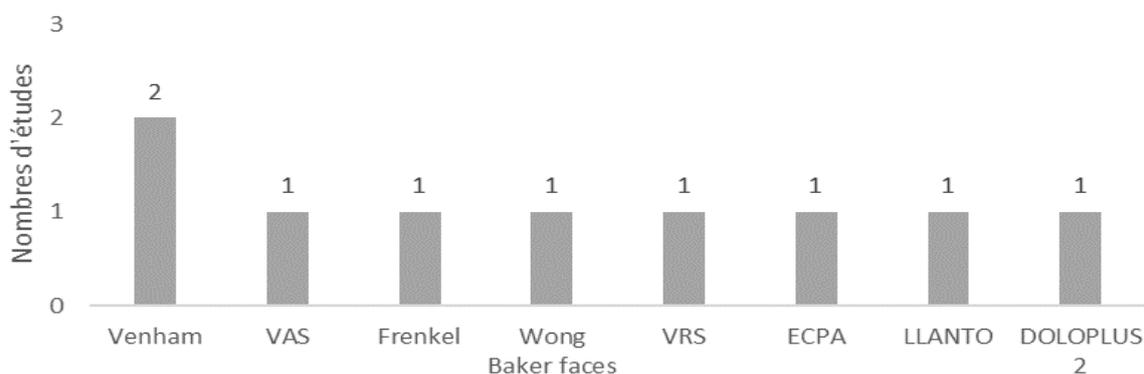
Les critères d'évaluations secondaires étaient plus nombreux et divers. Les plus fréquemment reportés étaient : la tolérance (N=4), d'autres mesures de l'efficacité (N=3) et le niveau de coopération des patients (N=2).

Figure 11 : Critère d'évaluation secondaire



Les échelles de score d'intensité de la douleur ou de douleur à l'aide d'une échelle comportementale étaient tout aussi variées. L'échelle de Venham était la seule échelle reportée dans 2 études.

Figure 12 : Echelle de douleurs/coopération utilisées en critère principal et secondaire.



➤ Résultats

Parmi les 5 études incluses, seule 4 reportaient des résultats statistiques relatifs à l'impact du MEOPA sur les échelles de douleur. Parmi ces 4 études, toutes démontraient une amélioration du score, dont 2 étaient significatives.

Tableau 3 : Résultats des échelles d'intensité de douleur/coopération

	Bauer	Faulks	Hennequin	Paris	Reinoso
Echelle	VRS/DOLO-PLUS	Venham	Venham	ECPA	LLANTO
Amélioration significative du score	NR	Oui			Oui
Amélioration du score	NR		Oui	Oui	
Pas d'amélioration	NR				

Parmi les 5 études incluses, seule 4 présentaient des résultats relatifs au taux de réalisation de l'acte, dont deux reportaient des taux supérieurs à 90%.

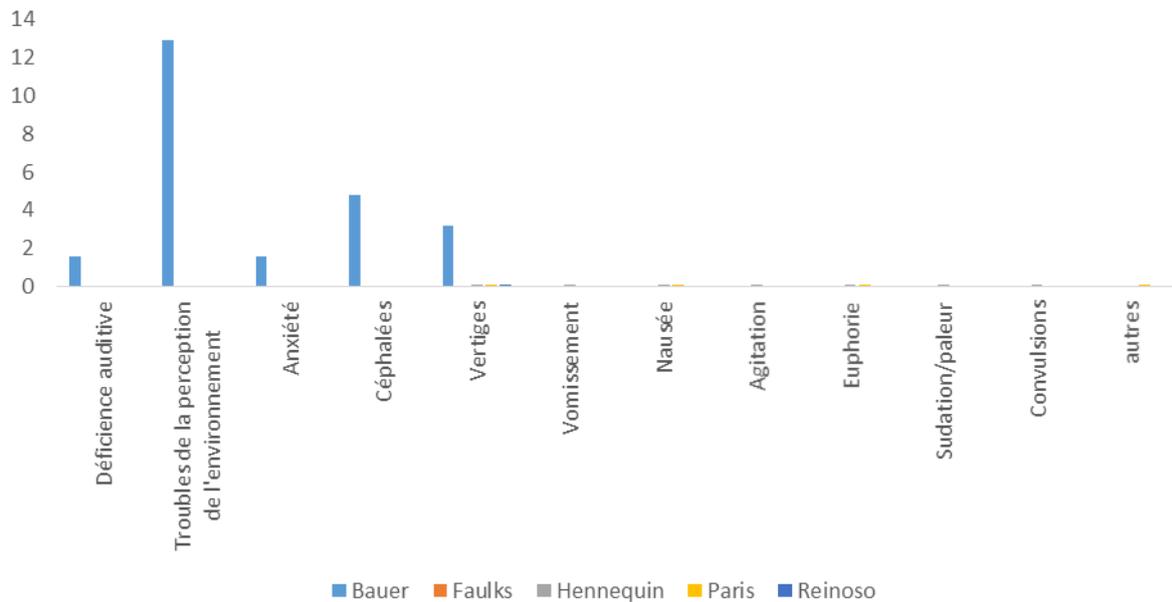
Tableau 4 : Résultats des taux de réalisation de l'acte

Succès	Bauer	Faulks	Hennequin	Paris	Reinoso
Oui	NR	91.4	93.7	NR	75%
Non	NR	8.6	6.3	NR	NR

Les résultats de tolérance rapportaient des incidences très faibles d'évènement indésirables. L'étude de Bauer et al. est l'étude pour laquelle un nombre plus important d'évènements

indésirables est retrouvé avec plus particulièrement des troubles de la perception (12,9%), des céphalées (4,8%) et des vertiges (3,2%).

Tableau 5 : Résultats de tolérance



4. Freins identifiés à l'utilisation du MEOPA en ville

Les freins au développement de l'utilisation de MEOPA en ville identifiés, étaient principalement le manque de formation des professionnels de santé et l'absence de reconnaissance de l'« acte MEOPA » dans la nomenclature et donc de la prise en charge de son coût. Ces éléments ont pu être identifiés principalement à l'aide de deux travaux menés par Anne Verrat et Alban Château respectivement.

Selon l'enquête menée par Anne Verrat⁴, la formation nécessaire constituait un frein à l'utilisation du MEOPA bien que les professionnels de santé se sont dit intéressés à 86% pour les médecins généralistes et 84% pour les infirmiers, intéressés par la formation à l'utilisation du MEOPA en ville. Les médecins étaient plus intéressés pour la prescription auprès des infirmiers libéraux que pour leur propre utilisation au cabinet. Ils ont souligné aussi leur manque de temps pour participer à une formation. L'absence de tarification de l'acte semblait également être pour les professionnels de santé interrogés un des principaux obstacles à l'utilisation du MEOPA en médecine de ville.

Un second travail de thèse mené par Alban Château, avait pour objectif d'identifier et de décrire les freins à l'utilisation du MEOPA dans le cadre spécifique de la médecine de montagne. Pour ce faire, une étude descriptive transversale déclarative menée auprès de 219 médecins de montagne a été réalisée. Un questionnaire avait été mis en place et soumis à l'ensemble de ces médecins entre le 19 mars 2012 et le 15 juillet 2012. Ce questionnaire interrogeait notamment les médecins sur les freins à l'utilisation du MEOPA. Le taux de réponse obtenu était de 39,4% (soit 110 médecins). Parmi ces médecins, 30,9% utilisent déjà le MEOPA.

Les résultats du questionnaire rapportaient, au même titre que l'étude d'Anne Verrat, comme principale raison de non utilisation le « coût » à hauteur de 73,1% des répondants et l'« absence de remboursement » (59,5%), ces deux raisons étant liées.

Le temps de présence auprès des patients jugé trop long était retrouvé dans 30,4% des réponses de non utilisation, soit la 3^{ème} raison ex-aequo avec « absence de formation ». Ce frein était donc largement reporté alors que la littérature n'en fait que rarement mention. Ceci peut en partie s'expliquer par le déroulement des études évaluant le MEOPA dans un contexte hospitalier où le personnel et l'échelle de temps diminuent la problématique du temps de procédure. Toutefois, l'ONCD évoquait également cette problématique dans article de février 2012.²⁰

L'absence de formation était également retrouvée dans 30,4% des réponses pour expliquer la non utilisation du MEOPA.

Les autres freins identifiés étaient :

- Thérapeutiques habituelles efficaces (26,6%)
- Locaux inadaptés (16,5%)
- Difficulté de stockage (8,9%)
- Difficulté d'approvisionnement (16,5%)
- Manque de personnel (13,9%)
- Peur des effets indésirables (6,3%)
- Effets indésirables fréquents (3,8%)
- Manque d'intérêt du produit (5,1%)
- Manque d'efficacité (3,8%).

Enfin différentes études ont également commenté les freins pour l'utilisation du MEOPA en ville et notamment son les problèmes de tarification et de coûts. Annequin et al. dans un article retranscrivant 4 entretiens téléphoniques, relevait pour trois d'entre eux, un problème de facturation de l'acte.²¹ De même, Le Bas, sur sa propre expérience, décrit un acte onéreux (de l'ordre de 35 à 40 euros) et a une absence de prise en charge par l'Assurance Maladie.²² Enfin, dans l'article publié par l'ONCD en février 2012 des entretiens réalisés auprès de dentistes de ville étaient retranscrits et évoquait une problématique similaire avec un coût variant de 300 à 400 euros pour 3 heures d'utilisations soit 17 à 22 euros de l'heure pour un acte d'une dizaine de minutes.²⁰

5. Etats des lieux de l'utilisation en ville depuis 2009

Sept ans après sa sortie de la réserve hospitalière, le MEOPA reste peu utilisé du fait de son absence de remboursement comme détaillé dans le paragraphe précédent.

En outre, l'ANSM continue de se questionner quant à la sécurité de ce médicament. Dans son dernier compte rendu du 21 janvier 2014, l'ANSM ne rapportait aucun nouveau signal identifié, et confirmait le peu de données disponibles en provenance de la ville. Selon l'ANSM, cette méconnaissance du médicament justifiait de renforcer la formation des professionnels de santé, en ville et à l'hôpital. Les propositions du rapporteur étaient les suivantes :

- Poursuivre le suivi national de pharmacovigilance
- Harmoniser les modalités de suivi ainsi que la présentation des données de consommation
- Ajouter les effets indésirables « convulsions », « sensations vertigineuses » et « céphalées » dans la section 4.8 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la rubrique correspondante de la notice des spécialités de MEOPA
- Préciser la durée d'inhalation maximum par jour dans la rubrique 4.2 du RCP
- Expliciter le risque de myélonéuropathie et/ou d'anémie par carence en vitamine B12 dans la rubrique 4.4 du RCP.

6. Recommandations d'utilisation

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a été saisi le 7 mai 2010 par le ministère de la santé afin mener l'évaluation du plan douleur 2006-2010. Un comité d'évaluation a été constitué et a auditionné 35 et 16 autres personnes ont remis des contributions écrites. A l'issue du travail d'évaluation, les constats et appréciations suivants peuvent être énoncés

Dans son rapport, le comité décrit la sortie de la réserve hospitalière du MEOPA en 2009 comme une des principales avancées pour la prise en charge des douleurs des enfants et des adolescents

Parmi les recommandation du comité d'évaluation, dans le cadre de la structuration de l'offre de soins, notamment en milieu extrahospitalier, un financement incitatif est recommandé pour *« des médicaments ou des techniques évalués dans la prise en charge des douleurs chroniques doivent être accessibles : l'utilisation du MEOPA est souhaitable dans certaines situations (en hospitalisation à domicile ; dans les cabinets de radiologie : pour les actes invasifs : par exemple, biopsie de sein, artériographie ; dans les cabinets de gynécologie : pose de stérilet, hystéroscopie...) et doit être valorisée pour assurer son développement ».*

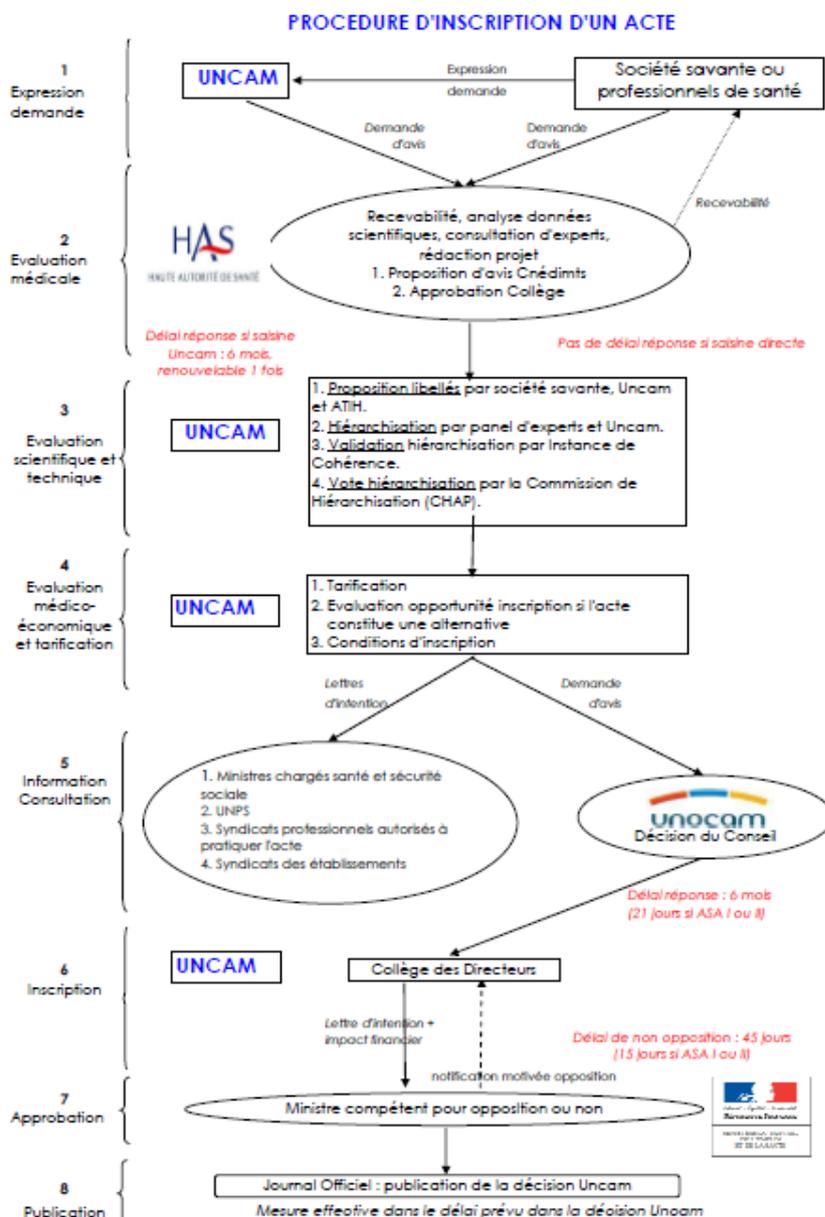
II. Stratégie d'accès du MEOPA en ville

Les spécialités MEOPA sont toutes inscrites sur la liste agréée aux collectivités permettant son remboursement en milieu hospitalier. Comme cela a été décrit dans les parties précédentes, l'inexistence d'acte professionnel permettant la prise en charge du produit et de l'acte d'administration est aujourd'hui un élément clé de la pénétration du MEOPA dans le marché de ville. L'objectif de cette partie est de mieux comprendre les étapes nécessaires à l'inscription d'un acte professionnel et de l'illustrer par une proposition de soumission.

1. Processus d'inscription d'un acte professionnel

La Figure 13 résume la procédure d'inscription d'un acte à la nomenclature des actes professionnels.

Figure 13 : Procédure d'inscription d'un acte professionnel



1. Expression de la demande auprès de la HAS

Depuis 2004, la Haute Autorité de santé (HAS), autorité publique indépendante à caractère scientifique, est chargée de procéder à « l'évaluation périodique du service attendu des produits, actes ou prestations de santé et du service qu'ils rendent ». Poursuivant cet objectif, elle émet « un avis sur les conditions d'inscription d'un acte ou d'une prestation et leur inscription sur la liste des actes et prestations ainsi que sur leur radiation de cette liste ».

Afin de remplir cette mission, la HAS peut :

- S'autosaisir ou

- Être saisie par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), par l'État ou par « une société savante ou un organisme professionnel ». Les sociétés savantes identifiées dans le contexte du MEOPA sont potentiellement :
 - o La Confédération Nationale des Syndicats Dentaires
 - o Ordre National des Chirurgiens-Dentistes
 - o Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur

Lorsque la HAS est saisie par l'UNCAM, elle doit rendre son avis dans un délai de 6 mois (renouvelable une fois à titre exceptionnel lorsque des travaux supplémentaires sont nécessaires).

4. Evaluation médicale

L'évaluation médicale est réalisée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS). Son rôle principal est d'évaluer le service attendu (SA) d'un acte ou d'une prestation dans chacune de ses indications.

Deux critères sont analysés :

- L'intérêt diagnostique ou thérapeutique de cet acte, en fonction notamment :
 - o d'une part de sa sécurité, de son niveau d'efficacité et des effets indésirables ou risques liés à sa pratique ;
 - o d'autre part de sa place dans la stratégie de prise en charge des pathologies concernées ;
- Son intérêt de santé publique attendu, dont notamment :
 - o son impact sur la santé de la population en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie ;
 - o la capacité à répondre à un besoin thérapeutique non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie ;
 - o son impact sur le système de soins ;
 - o son impact sur les politiques et programmes de santé publique.

Si le SA d'un acte a été jugé suffisant, la CNEDIMTS apprécie alors l'amélioration du service attendu (ASA) par rapport aux traitements thérapeutiques alternatifs, en lui attribuant un niveau d'amélioration de I à V (I : amélioration majeure - II : amélioration importante - III : amélioration modérée - IV : amélioration mineure - V : sans amélioration).

Les avis de la commission sont ensuite soumis au vote du collège de la HAS puis publiés sur le site de la HAS.

5. Evaluation médico-économique et tarification

Le rôle de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) est de « définir le tarif de l'acte ou de la prestation dans le respect des règles de hiérarchisation », et que « lorsque l'acte constitue une alternative à des traitements thérapeutiques déjà inscrits (...) l'UNCAM évalue l'opportunité de l'inscription de l'acte et définit, le cas échéant, son tarif au regard des coûts de mise en œuvre comparés de ces différents traitements ».

Ainsi, le rôle de l'UNCAM est double :

- définir le tarif, à partir du score du travail exprimé en points auquel est affecté un facteur de conversion monétaire et en tenant compte du coût de la pratique spécifique à la spécialité ;
- apprécier l'opportunité de l'inscription/modification de l'acte.

6. Consultation de l'UNOCAM

L'UNCAM consulte l'Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire (UNOCAM) sur l'inscription au remboursement des actes et prestations, qui dispose d'un délai de 6 mois pour rendre son avis. Passé ce délai, l'avis est réputé rendu.

Les décisions du conseil de l'UNOCAM sont consultables sur le site de l'UNOCAM.

7. Décision de l'UNCAM

Le service de l'UNCAM chargé du secrétariat des commissions de hiérarchisation des actes et prestations (CHAP) prépare une note d'opportunité sur l'acte, incluant notamment l'impact financier, tant du point de vue micro-économique (coût de l'acte) que d'un point de vue macro-économique (évolution prévisible pour d'autres actes, conséquences en termes d'hospitalisation, de dépenses de produits de santé) que les aspects organisationnels à mettre en œuvre.

Sur le fondement de ce document, la décision d'inscription est ensuite prise par le collège des directeurs de l'UNCAM.

8. Approbation ministérielle

La décision signée est ensuite adressée aux ministres compétents, accompagnée des avis de la HAS et de l'UNOCAM ainsi que d'une estimation chiffrée de son impact financier.

Les ministres « peuvent s'opposer à la décision de l'UCAM dans un délai de 45 jours. Passé ce délai la décision est réputée approuvée ». Elle est ensuite transmise au Journal officiel pour publication.

En cas d'opposition, celle-ci est motivée et notifiée à l'UNOCAM ; la HAS et l'UNOCAM doivent être informées.

9. Publication au Journal officiel

La décision indique la date d'effet de la mesure, en général dans un délai de 30 jours pour un acte à la classification commune des actes médicaux (CCAM) et d'un jour pour un acte à la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP), à compter de la publication au Journal officiel.

2. Modalités d'inscription sur la liste CCAM

1. Principes généraux de la CCAM

A l'issue de ces étapes d'inscription, l'acte rejoindra la CCAM. La CCAM est un recueil ordonné d'articles dans lesquels figurent des formules décrivant l'activité des professionnels de santé : les libellés. L'objectif de cette classification est de permettre le recueil d'informations concernant la production de ces professionnels, dans les limites assignées actuellement à son champ de couverture. Le guide de lecture associé permet de mieux comprendre les options d'inscription sur cette liste.

10. Notions d'acte global, de gestes complémentaires et modificateurs

Un des principes essentiels de la CCAM est la notion d'acte global. Selon ce principe, « *L'acte caractérisé inclut implicitement tous les temps obligés qui concourent habituellement à son achèvement. Ce contenu est défini pour concorder avec les règles de l'art en vigueur : la réalisation d'un acte est supposée suivre une technique ou utiliser une méthode actuellement considérée comme idéale et validée. En d'autres termes, l'acte figurant dans la CCAM correspond à la description qu'il aurait dans un ouvrage technique de référence. Pour connaître le contenu implicite des actes décrits, on consultera, selon les cas, de telles publications, les*

protocoles, recommandations ou guides de bonnes pratiques élaborés par les sociétés savantes ou les documents rédigés par la Haute autorité de santé.»

Par opposition, les gestes complémentaires constituent un temps facultatif au cours d'un acte isolé ou d'une procédure. Ces gestes accompagnent toujours un acte global et les combinaisons possibles de ces gestes avec les actes d'intérêt sont prédéfinies. L'objectif de cette « [...] *dérogation au principe de l'acte global [était de] permettre une plus grande maniabilité de la CCAM, en évitant de constituer une liste longue et complexe de libellés d'actes pour atteindre une description exhaustive* ».

Enfin, en dehors des libellés décrivant des actes et des gestes complémentaires, la CCAM comporte une liste d'informations supplémentaires, les modificateurs. De façon générale, ceux-ci identifient des situations particulières modifiant les conditions habituelles de réalisation de l'acte, utiles pour sa description ou sa valorisation. Un modificateur ne peut jamais être utilisé sans un libellé d'acte. Tous les actes n'autorisent pas l'emploi de modificateur.

L'inscription d'un acte professionnel sur la liste CCAM peut être réalisée par la modification d'un acte existant si un acte proche existe ou par création d'un acte professionnel.

11. Exploration de la possibilité de modifier un acte existant

1. Acte global

L'acte caractérisé doit inclure implicitement tous les temps obligés qui concourent habituellement à son achèvement. Le contenu implicite des actes décrits, à partir de publications, protocoles, recommandations ou guides de bonnes pratiques élaborés par les sociétés savantes ou les documents rédigés par la Haute autorité de santé.

Cependant l'administration de MEOPA ne fait partie de la description habituelle d'aucun acte professionnel puisque cet acte s'adresse à une population spécifique (enfants, personnes handicapée ou phobiques) lors de la réalisation de différents actes potentiels.

2. Geste complémentaire

Le geste complémentaire duquel le MEOPA se rapproche le plus est le geste d'anesthésie. Néanmoins, il est spécifié dans le RCP que le MEOPA ne possède pas de propriétés anesthésiques. De plus l'anesthésie générale se caractérise par une perte profonde de conscience ce qui est en opposition avec l'action du MEOPA

En conclusion, la création d'un nouvel acte de sédation consciente par inhalation s'impose. Dans la partie suivante, une proposition de soumission pour la première étape de création d'un acte professionnel a été réalisée.

III. Evaluation scientifique par la HAS

Comme décrit dans la partie II, la première étape de la démarche d'inscription pour un acte professionnel est la sollicitation d'une évaluation scientifique par la HAS. Cette proposition de soumission a été rédigée en suivant le template fourni par la HAS pour les demandes d'inscription d'acte en 2016. Ce template n'est disponible que temporairement sur le site de la HAS, généralement au début du deuxième semestre.

Demande d'inscription d'acte de sédation consciente par inhalation

1 I - Informations sur le contexte

<p>① Cet acte a-t-il déjà fait l'objet d'une demande d'évaluation par la HAS ?</p>	<p>* Oui préciser l'année : * non</p>	<p>Demande déposée par le CNSD en 2015</p>
<p>② Cet acte a-t-il déjà fait l'objet d'une évaluation par la HAS ?</p>	<p>Oui, préciser l'année : non</p>	<p>Oui</p>
<p>③ Quelle est la nomenclature concernée ?</p>		
<p>Classification commune des actes médicaux (CCAM) : actes techniques, diagnostiques ou thérapeutiques, réalisés par les médecins et les chirurgiens-dentistes</p>		
<p>④ S'agit-il d'une demande pour une :</p>		
<p>Inscription d'un nouvel acte ? Oui</p>		
<p>Modification des conditions d'inscription, notamment une nouvelle indication ? Non</p>		
<p>Radiation d'un acte ? Non</p>		
<p>⑤ Si votre demande concerne l'inscription d'un nouvel acte : (réponse optionnelle selon la réponse à la question ④)</p>		
<p>En quoi cet acte est-il nouveau ?</p>	<p>A ce jour, aucun acte de sédation consciente par inhalation n'est inscrit à la CCAM.</p>	
<p>S'il existe un acte techniquement proche dans la nomenclature, préciser lequel :</p>	<p>Techniquement, l'administration de MEOPA s'apparente à une anesthésie générale par inhalation.</p>	
<p>Préciser en quoi cet acte proche diffère de l'acte demandé ?</p>	<p>L'administration de MEOPA diffère de l'anesthésie générale en ce qu'elle n'induit pas de perte de conscience profonde, et donc ne s'associe pas aux mêmes actes.</p>	

⑥ Si votre demande concerne une modification des conditions d'inscription, préciser la

raison : (réponse optionnelle selon la réponse à la question ④)

(Nouvelle indication,
nouvelle technologie,
nouvelle voie d'abord,
etc.)

Non applicable

⑦ Si votre demande concerne une radiation, préciser la raison : (réponse optionnelle selon la réponse à la question ④)

(acte obsolète,
dangereux,
remplacement total par
un autre acte, etc.)

Non applicable

⑧ Estimation du nombre d'actes réalisés en France par an (préciser les sources) :

Ces données ne sont pas disponibles publiquement. Elles sont le plus souvent achetées par les laboratoires auprès des bases de données GERS ou DOREMA. Toutefois, compte tenu des indications en ville le nombre d'actes susceptibles d'être réalisés sous MEOPA pourrait être relativement important.

A titre d'exemple, selon les données de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), les séjours hospitaliers pour caries dentaires étaient de 43 170 en 2014.²³

⑨ Estimation du nombre de centres réalisant l'acte en France :

De même, ces données ne peuvent être connues du grand public.

⑩ Cet acte fait-il appel à une ou plusieurs spécialité(s) pharmaceutique(s) ?		<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non																						
Si oui, préciser la ou lesquelles et joindre obligatoirement le RCP, sous peine de non recevabilité	Les spécialités utilisées au cours de l'acte de sédation consciente sont toutes les spécialités à base de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote : <ul style="list-style-type: none"> - KALINOX® - ENTONOX® - ANTASOL® - OXYNOX® Le RCP pourra être fourni en Annexe.																								
La ou les spécialités pharmaceutiques ont-elles reçu :																									
*	une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ? Oui																								
*	un avis favorable de la CT (Commission de la Transparence) ? Oui																								
Si oui, indiquer la date et le nom de la spécialité ainsi que les avis correspondants :	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nom de spécialité</th> <th>Avis CT</th> <th>SMR</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KALINOX®</td> <td>10/07/2002</td> <td>Important</td> <td rowspan="4">Réservé à l'usage hospitalier</td> <td>Collectivités</td> </tr> <tr> <td>ENTONOX®</td> <td>20/02/2002</td> <td>Important</td> <td>Collectivités</td> </tr> <tr> <td>ANTASOL®</td> <td>07/05/2003</td> <td>Important</td> <td>Collectivités</td> </tr> <tr> <td>OXYNOX®</td> <td>Non évalué</td> <td>Non évalué</td> <td>/</td> </tr> </tbody> </table>	Nom de spécialité	Avis CT	SMR			KALINOX®	10/07/2002	Important	Réservé à l'usage hospitalier	Collectivités	ENTONOX®	20/02/2002	Important	Collectivités	ANTASOL®	07/05/2003	Important	Collectivités	OXYNOX®	Non évalué	Non évalué	/		
Nom de spécialité	Avis CT	SMR																							
KALINOX®	10/07/2002	Important	Réservé à l'usage hospitalier	Collectivités																					
ENTONOX®	20/02/2002	Important		Collectivités																					
ANTASOL®	07/05/2003	Important		Collectivités																					
OXYNOX®	Non évalué	Non évalué		/																					
La ou les spécialités pharmaceutiques sont-elles actuellement prises en charge par l'Assurance maladie ?		<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non																						
Si oui, par quelle modalité ?	Dans le cadre de son utilisation hospitalière grâce à son inscription sur la liste agréée aux collectivités et divers services publics.																								
⑪ Cet acte fait-il appel à un dispositif médical ? (Tout DM : qu'il soit inscriptible à la LPPr ou pas, utilisé pour réaliser l'acte y compris les DMDIV pour les anatomo-cytopathologistes et les biologistes médicaux)		<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> non																						
Si oui, lequel :																									
Le dispositif médical a-t-il reçu :																									
*	un marquage CE ? Si oui, fournir obligatoirement le certificat de marquage CE, sous peine de non recevabilité																								
*	un avis favorable de la CNEDiMTS ?																								
Si oui, indiquer la date et le nom																									

du dispositif ainsi que les avis correspondants :	
Le dispositif médical est-il actuellement pris en charge par l'Assurance maladie ?	* oui * non
Si oui, par quelle modalité ?	
⑫ Cet acte fait-il l'objet d'une prise en charge par les systèmes d'assurance maladie à l'étranger ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Si oui préciser lesquels et fournir un extrait de la nomenclature	<p>Au Royaume-Uni, les méthodes communément utilisées pour la sédation consciente sont le MEOPA notamment chez²⁴ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients anxieux ou phobiques ou ayant des déficiences mentales qui ne permettent pas une pratique des soins médicaux sécurisée ou qui refusent les soins - Patients ayant un fort réflexe nauséeux - Les patients devant subir un acte désagréable et/ou prolongé <p>Au Canada, le NIHB Program offre une couverture financière pour la sédation minimale au protoxyde d'azote ¹¹ dans le cadre, par exemple, de la prise en charge de soins dentaire chez des patient autiste ou pour un score de comportement de Venham de 3 et 4 ¹².</p>

2 II - Informations sur l'acte

① Description technique de l'acte, notamment par exemple les voies d'abord, les modalités anesthésiques... :

L'administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées. Le mélange est administré au moyen d'un masque facial adapté à la morphologie du patient, à l'aide d'un matériel spécifique homologué pour cet usage. La préférence est donnée à l'auto-administration. Afin d'obtenir la totale coopération du patient, il est nécessaire de lui expliquer le but et l'effet du traitement, ainsi que son mode d'administration.²⁵

Utilisation au cours des actes douloureux :

Avant la réalisation de l'acte, le masque doit être maintenu pendant une période d'au moins 3 minutes. Pendant ce délai, un contact verbal est maintenu avec le patient. L'inhalation se poursuit pendant la durée de l'acte, le patient est invité à respirer normalement.

Pendant l'administration, la surveillance est essentiellement clinique: le patient doit être détendu, respirer normalement et répondre aux ordres simples : en cas d'apparition d'une sédation importante avec perte du contact verbal, le masque sera retiré jusqu'à la reprise du contact.

Utilisation en odontologie :

Un masque nasal ou naso-buccal peut être utilisé, selon le mode de ventilation du patient.

Pour les patients dont le handicap ne permet pas de conserver le masque en place, celui-ci est maintenu par un aide opératoire, sans contrainte physique forte.

Après une période d'au moins 3 minutes, l'acte peut être réalisé, en continu si un masque nasal est utilisé, ou par périodes de 20 à 30 secondes en cas d'utilisation d'un masque naso-buccal, qui sera alors remonté sur le nez pendant ces périodes.

A la fin des soins, le masque est ôté et le patient doit rester au repos sur le fauteuil 5 minutes.

② Pathologie(s) concernée(s) (données relatives à l'épidémiologie, morbi/mortalité, handicap, qualité de vie, ...) :

Cet acte ne concerne pas de pathologie en particulier mais un nombre important de situations au cours desquelles, les soins prodigués, pourraient être améliorés du point de vue de la douleur du patient mais également de la facilité de réalisation de l'acte par le praticien.

③ Population(s) concernée(s) et indication(s) à évaluer :

Selon l'indication de l'AMM, sont concernés, les actes douloureux de courte durée, dont la liste exhaustive n'est pas précisée et les actes d'odontologie au sein de la catégorie de patients recevant difficilement ces soins (enfants, personnes handicapées ou phobiques).

④ Place dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique dans chacune des indications revendiquées :

Selon l'avis de la Commission de la Transparence initialement rendu en 2002, le mélange inhalé joue un rôle important et peut, dans certaines situations, représenter une alternative particulièrement adaptée.

Dans l'indication en soins dentaires, le MEOPA, en complément à l'anesthésie locale, pourrait être utilisé en 1^{ère} intention chez les enfants peu coopératifs, les patients handicapés ou phobiques, faisant généralement l'objet d'une hospitalisation et d'une anesthésie générale.

Dans l'indication en soins douloureux de courte durée, le MEOPA en complément à l'anesthésie habituelle est une alternative de choix pour améliorer la réussite et la tolérance du patient à l'acte réalisé.

⑤ Pour chacune des indications revendiquées, **principaux résultats d'efficacité en indexant les études comparatives concernées** (morbi/mortalité, qualité de vie, ... et pour les actes diagnostiques : performances diagnostiques et utilité clinique). **Lister les critères de jugement. Expliquer en quoi les critères de jugement sont pertinents cliniquement. S'il n'existe pas d'étude comparative, le préciser.**

Données d'efficacité

1. Indication soins douloureux
 - a. Etudes randomisées

Référence	Paris 2008
Type de l'étude	Etude pilote prospective, randomisée en cross over, multicentrique, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Janvier – Juin 2001
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité analgésique d'un mélange de MEOPA contre la morphine pendant escarres douloureuses et les soins de l'ulcère chez les adultes et les personnes âgées
METHODE	
Critères de sélection	Inclusion <ul style="list-style-type: none"> plus de huit jours de séjour en milieu hospitalier; âgés de 18 ans ou plus; la présence de l'ulcère ou escarres causant de la douleur lors des soins;
	Exclusion <ul style="list-style-type: none"> moins de 8 jours hospitalisés séjour; âgé de moins de 18 ans;

	<ul style="list-style-type: none"> • les femmes enceintes ou les femmes qui souhaitent devenir enceintes dans l'année suivante; • les patients souffrant d'hypertension intracrânienne, un coma, un pneumothorax, une insuffisance respiratoire chronique, emphysème bulleux, l'embolie pulmonaire, la maladie de décompression, distension abdominale gazeuse, facial fracture de l'os, l'oreille moyenne ou la chirurgie des sinus, états convulsifs, intoxication alcoolique aiguë, et delirium tremens.
Cadre et lieu de l'étude	Patients hospitalisés en France.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • Morphine • Morphine + MEOPA • MEOPA
Critère de jugement principal	Intensité de la douleur mesurée par une échelle comportementale d'évaluation de la douleur chez les personnes âgées non communicantes.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Scores obtenus à l'aide des échelles : visuelle analogique (EVA), échelle mondiale hétéro-évaluation (GHES), et échelle DOLOPLUS-2.
Taille de l'échantillon	Non reporté
Méthode de randomisation	Méthode aléatoire d'attribution à l'un des six blocs en utilisant un processus centralisé.
Méthode d'analyse des résultats	Le critère principal a été testé en utilisant une analyse de variance pour des mesures répétées sur les trois séquences de traitement et pour tous les patients inclus. Si l'interaction entre les scores de douleur et des traitements était significative, les différences dans les scores de douleur induite par des procédures ont été testées en utilisant factorielle ANOVA avec correction de Bonferroni. Les critères secondaires et la durée des soins ont été analysés de la même manière. Des corrélations ont été évalués en utilisant le test de rang de Spearman.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	34 patients randomisés et 33 patients ont terminé l'étude, un des patients étant décédé (cause non liée à l'étude).
Durée du suivi	Non reporté

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<ul style="list-style-type: none"> • Age médian : 85 ans • Ratio H/F : 12/22 • Escarre : 28 • Ulcères : 4
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Une différence significative les bras morphine et MEOPA et morphine + MEOPA était reportée ($P < 0,01$). Les différences moyennes de score de douleur avant et après les soins étaient, respectivement de $5,2 \pm 8,6$, $-0,3 \pm 8$, et $-0,6 \pm 7,4$, avec une différence significative entre la morphine et le MEOPA ($P < 0,01$), et MEOPA et MEOPA + morphine ($p < 0,01$). Aucune différence n'a été démontrée entre les bras MEOPA et MEOPA + morphine ($p = 0,971$). Ces résultats n'étaient pas influencés par l'âge, le sexe, l'utilisation quotidienne de médicament analgésique, ou par la présence de la démence.</p>
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>L'analyse des résultats de l'EVA ont pas été analysées, car les données n'étaient disponibles que pour quatre patients.</p> <p>L'interprétation des résultats échelles GHES et DOLOPLUS-2 sur une comparaison de trois groupes, avec une différence significative ($P < 0,01$). La comparaison a montré une différence significative ($P < 0,01$) entre la morphine et le MEOPA, et entre la morphine et la morphine + MEOPA. Il n'y avait pas de différence entre le MEOPA et la morphine + ME ($p = 0,17$). Il y avait une forte corrélation entre les échelles GHES et ECPA ($P < 0,01$; $r = 0,76$).</p> <p>Six des 34 patients qui ont reçu la morphine seule ont présenté un ($N=4$) ou deux ($N=2$) événements indésirables, tels que le sentiment d'ivresse ($N=2$), de la somnolence ($N=3$), la confusion mentale ($N=2$), vomissements ($N=1$). La durée maximale de l'analgésie était de deux heures et aucune procédure de soins n'a été arrêté prématurément. Au cours de l'analgésie avec le MEOPA, seuls sept patients ont présenté des effets indésirables : somnolence ($N=1$), une sensation d'ivresse ($N=3$), l'euphorie et la logorrhée ($N=1$), des larmes ($N=1$), l'agitation ($N=1$) ou des nausées ($N=1$). Tous ces symptômes ont cessé quelques minutes après la fin des soins. Enfin, 7 patients ont présenté des événements indésirables lorsqu'ils sont traités avec de la morphine et de MEOPA.</p>

Référence	Reinoso Barbero
Type de l'étude	Etude de phase III, mono dose, randomisée, en double-aveugle.
Date et durée de l'étude	Etude menée entre janvier 2007 et avril 2008
Objectif de l'étude	Comparer l'intensité de la douleur au cours des soins après l'utilisation de MEOPA vs. Placebo
METHODE	
Critères de sélection	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients de 6 à 18 ans devant subir un acte diagnostique ou thérapeutique de courte durée sur la peau, les muscles ou les os / articulations. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etat général altérée (niveau 3 de l'échelle de l'American Society of Anesthesiologists), • Incapacité d'évaluer la douleur sur l'échelle des visages de la douleur révisée, • Incapacité d'utiliser la version espagnole d'une échelle observationnelle de douleur (LLANTO), • Présence de troubles de la conscience, ou si elles présentent une contre-indication à l'utilisation de MEOPA (instabilité hémodynamique, une carence en vitamine B12, hypertension intracrânienne, pneumothorax, ou fractures des os du visage).
Cadre et lieu de l'étude	Département de pédiatrie, en Espagne.
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • MEOPA (Kalinox®, Air liquide Santé) • Placebo
Critère de jugement principal	<p>Qualité de la sédation et du contrôle de la douleur. Les résultats de ces critères ont été collectés avant et après l'acte, auprès des patients par auto-déclaration et/ou par l'équipe de soins en utilisant l'échelle LLANTO.</p> <p>Le critère de jugement principal incluait également le nombre d'échec de la procédure.</p>

Critère(s) de jugement secondaire(s)	- A l'issue de la procédure, l'infirmière évaluait le niveau de coopération sur une échelle comportementale de 5 points (médiocre, passable, bon, très bon ou excellent). L'acceptation et la facilité d'utilisation du MEOPA ont été évalués en aveugle. - Tolérance
Taille de l'échantillon	Dix-sept patients par groupe de traitement étaient nécessaires pour atteindre une puissance statistique de 80% avec un risque alpha (bilatéral) égale à 0,05.
Méthode de randomisation	Chaque patient a été assigné à un des 2 traitements d'étude. Le choix du groupe a été fait par tirage au sort. Affectation des patients à un groupe d'étude a été réalisée dans chaque service hospitalier.
Méthode d'analyse des résultats	Le test exact de Fisher a été utilisé pour tester les différences des proportions d'échecs entre les 2 bras de l'étude. Dans le cas des variables qualitatives (échelles de douleur), les différences entre les 2 bras de l'étude ont été testées par un test non paramétriques des rangs de Wilcoxon.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	Au total, 100 patients ont été inclus dans l'analyse dont 52 dans le bras MEOPA et 48 dans le bras placebo.
Durée du suivi	Non reporté
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<ul style="list-style-type: none"> • Age moyen : MEOPA 8 ans, Placebo 6,2 ans • Ratio H/F : MEOPA 25/27 - Placebo 33/15
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>La douleur rapportée par le patient (auto-questionnaire) ou par l'infirmière à la fin de la procédure (échelle de LLANTO) était significativement plus faible dans le bras MEOPA. Les scores de douleur (moyenne [SE]) étaient presque 50% plus faible entre le début et la fin de l'acte lorsque le MEOPA était utilisé comparé au placebo (auto-questionnaire : 3,6 [3,3], P=0,0001 ; LLANTO: 4,6 [4,1], P=0,0028)</p> <p>Le taux d'échec était significativement plus faible dans le groupe MEOPA comparé au groupe témoin. L'échec était significativement plus fréquent chez les patients âgés de moins de 3 ans (14 sur 19 patients) par rapport aux patients âgés de plus de 3 ans (11 sur 81 patients) (P=0,0001).</p>

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>La coopération des patients évaluée par les infirmières était significativement plus élevée ($P=0,05$) chez les patients du bras MEOPA comparé aux patients du groupe témoin.</p> <p>L'acceptation a également été significativement meilleure pour le groupe MEOPA par rapport au groupe placebo (75% vs 23%, $p=0,001$). La facilité d'utilisation a été considérée comme très importante dans les deux groupes (MEOPA: 98,1%; placebo: 95,8%).</p> <p>La tolérance du MEOPA et placebo a été évaluée pendant et immédiatement après la procédure. Aucun évènement indésirable cardiaque ou respiratoire n'a été observés au cours des procédures dans les deux groupes. Seuls 2 patients (dans le bras MEOPA) ont rapporté une sensation très désagréable après l'exposition motivant l'arrêt de l'exposition et un report de la procédure de quelques minutes.</p>
--	---

b. Etudes non randomisées

Référence	Bauer 2007
Type de l'étude	Etude prospective, observationnelle non comparative en ouvert
Date et durée de l'étude	Entre juillet 2001 et septembre 2003
Objectif de l'étude	Evaluer la tolérance du MEOPA chez des patients âgés devant subir des procédures douloureuses.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Inclusion</u></p> <p>Patients de plus de 80 ans admis en court séjour pour des actes douloureux.</p> <p><u>Exclusion</u></p> <p>Contre-indication à l'usage du MEOPA et une faible coopération au protocole prévisible.</p>
Cadre et lieu de l'étude	Département gériatrique de court séjour, en France
Produits étudiés	MEOPA (KALINOX® Air Liquide Santé)
Critère de jugement principal	Tolérance au MEOPA.

Critère(s) de jugement secondaire(s)	Efficacité du produit (évaluée sur une échelle de notation verbale et / ou l'échelle DOLOPLUS), facilité d'utilisation du MEOPA et son acceptabilité par les patients et le personnel de santé.
Taille de l'échantillon	Un nombre de 200 administrations a été estimé afin d'obtenir un IC95% allant de $\pm 4\% \pm 7\%$ pour chaque pourcentage entre 10% et 90%.
Méthode de randomisation	Etude non randomisée
Méthode d'analyse des résultats	Analyse purement descriptive
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	L'étude a inclus 62 patients pour 68 administrations.
Durée du suivi	Non reporté
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	La population était à prédominance féminine (62,9% ; sex-ratio femmes / hommes 1.7) .Le âge moyen des sujets était de 87 ± 5 ans. La plupart des patients (n = 53) ont été admis à partir de leurs propres maisons ; le reste (n = 9) vivaient dans des maisons de retraite. Trente-quatre patients ont légère à modérée des troubles cognitifs. Environ les deux tiers des patients étaient autonomes par rapport aux activités de la vie quotidienne.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Sur les 62 patients, 14 (22,6%) ont reporté un événement indésirable pouvant être liée au traitement d'étude. Il s'agissait de déficience auditive (n = 1), perception altérée de l'environnement (n = 8), d'anxiété (n = 1), des maux de tête (n = 3) et de somnolence, à la fin de la procédure (n = 2). Aucun événement indésirable grave n'a été reporté, et tous les événements indésirables se sont résolus entièrement dans les 15 minutes suivant l'arrêt de l'inhalation.
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	L'intensité de la douleur a été évaluée par une échelle verbale pour 55 procédures. Les patients sans aucune douleur représentaient 18 cas (32,7%), une légère douleur dans 22 (40%), la douleur modérée 12 (21,8%) et des douleurs intenses dans 3 cas (5,5%).

2. Indication en soins dentaires

a. Etudes randomisées

Aucune étude randomisée n'a été identifiée dans cette indication.

b. Etudes non randomisées

Référence	Hennequin 2012
Type de l'étude	Etude prospective, de phase III, multicentrique, non randomisée, en ouvert
Date et durée de l'étude	Non reporté
Objectif de l'étude	Confirmer le profil de tolérance et l'efficacité de la sédation par inhalation avec 50% N2O / O2 est maintenu lorsque le mélange est administré par des dentistes formés dans leurs cabinets dentaires par rapport à son utilisation à l'hôpital
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Inclusion</u></p> <p>Tous les patients nécessitant une sédation consciente ont été systématiquement pris en compte pour l'inclusion dans l'étude comprenant 4 sous-groupes :</p> <p>(1) patients présentant une déficience intellectuelle, (2) enfants non coopératifs (<5 ans l'âge), (3) adultes ou enfants souffrant de phobie dentaire et (4) patients nécessitant un soutien ponctuel pour des traitements dentaires complexes.</p> <p><u>Exclusion</u></p> <p>Patient de moins de 1 an, patient ayant subi avec succès un traitement dentaire sans prémédication, patient présentant une contre-indication au MEOPA.</p>
Cadre et lieu de l'étude	Cabinets dentaires en France
Produits étudiés	MEOPA (KALINOX® Air Liquide Santé)
Critère de jugement principal	Succès du traitement dentaire sous sédation par inhalation était atteint lorsque la sédation et les soins dentaires ont pu être complètement réalisés
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Le comportement des patients a été évaluée en utilisant l'échelle française modifiée Venham</p> <p>Tolérance</p> <p>Satisfaction patient</p> <p>Satisfaction du dentiste</p>

Taille de l'échantillon	Compte tenu des différents types de traitement susceptible d'être réalisée, et des 4 groupes de patients différents il a été estimé qu'au moins 480 administrations de sédation devaient être réalisées afin de permettre des analyses en sous-groupes.
Méthode de randomisation	Etude non randomisée
Méthode d'analyse des résultats	Test exact de Fisher, le test du khi-deux de Pearson, et le test de Wilcoxon ont été utilisés.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	L'analyse a inclus 549 patients pour 638 administrations.
Durée du suivi	Non reporté
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<ul style="list-style-type: none"> • 44% des administrations a été réalisé chez des femmes et 56% chez des hommes, • l'âge médian était de 15 ans (moyenne, 22,8 ans; gamme, 1-80 ans)
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>L'administration a été un succès pour 93,7% des administrations 638. Sur les 40 administrations infructueuses, 37,5% étaient un échec total, 37,5% ont abouti à un échec partiel où le traitement n'a pas été réalisé 25% étaient des administrations où le traitement a été réalisée malgré l'échec de la sédation. Selon les groupes de patients, le pourcentage d'échecs variait de 3,7% pour les patients nécessitant un soutien ponctuel à 12,7% pour les patients ayant une déficience intellectuelle.</p> <p>Le taux d'échec n'était pas été affectée par le sexe ($P = 0,57$), ni par l'expérience antérieure de la sédation par inhalation. Il n'y avait pas de différence statistique du taux d'échec entre les différents groupes de patients ($P = 0,09$).</p>
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Le pourcentage de patients ayant un score Venham de 0 ou 1 (détendu) au contact initial avec le dentiste était de 56%. Ce pourcentage est passé à 92% après l'induction de la sédation et a été maintenue à 87% pendant le traitement.

Référence	Faulks 2007
------------------	--------------------

Type de l'étude	Essai prospectif longitudinale, multicentrique
Date et durée de l'étude	1 an
Objectif de l'étude	Evaluer la possibilité de fournir un traitement sous sédation consciente, l'incidence des évènements indésirables, et les modifications de comportement au cours de la sédation.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Inclusion</u></p> <p>La population incluait tous les patients présentant une déficience intellectuelle se présentant dans les départements d'odontologie participant à l'étude. Les patients ont été considérés comme ayant une déficience intellectuelle si un diagnostic (clinique ou psychométrique) avait déjà été porté cela avait été diagnostiqué, souvent associée à un trouble neurologique ou psychiatrique ou si le patient était associé à un programme d'école dédiée, à la maison, ou de stage pour les personnes ayant une déficience intellectuelle.</p> <p><u>Exclusion</u></p> <p>Les patients ayant reçu un traitement sans sédation le mois précédent l'inclusion, acceptant spontanément le traitement par MEOPA ou présentant une contre-indication étaient exclus de l'étude.</p>
Cadre et lieu de l'étude	Services ambulatoires d'odontologie en France
Produits étudiés	MEOPA (KALINOX® Air Liquide Santé)
Critère de jugement principal	Impact de la sédation sur le comportement au temps 0 (lorsque le masque est appliqué sur le visage), au temps 1 (T1, après l'induction de la sédation et avant le début du traitement), au temps 2 (T2, au cours de la première injection de l'anesthésie locale), et à l'instant 3 (T3, pendant le traitement). Le comportement a été scoré avec l'échelle Venham.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Le succès de la procédure a été évalué par la proportion des administrations au cours desquelles le traitement dentaire a été réalisé avec succès sous sédation. La tolérance au cours de la séance de traitement a été évaluée par l'incidence des évènements indésirables.
Taille de l'échantillon	Non reporté

Méthode de randomisation	Etude non randomisée
Méthode d'analyse des résultats	Des comparaisons intergroupes ont été conduites sur le taux de réussite et le pourcentage d'événements indésirables en utilisant le test exact de Fisher. L'influence de la durée de l'administration sur le taux d'événements mineurs a été évaluée avec le test de somme Wilcoxon, la variable étant le type d'événement mineur. La signification de la différence dans les scores Venham entre les différentes étapes (T0, T1, T2 et T3), a été testée en utilisant le test de rang signé
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	L'analyse a inclus 349 patients pour 605 administrations.
Durée du suivi	Non reporté
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	La population était composée de 192 hommes et 157 femmes. Les patients étaient âgés entre 3 et 81 ans (âge moyen 22 ans +/-14]). Des comparaisons ont été faites entre les patients âgés de 15 ans ou moins (40,2%) et les patients âgés de plus de 15 ans (59,8%). Le facteur étiologique principal handicap intellectuel pour chaque patient était l'autisme (27,8% des patients). La durée moyenne d'inhalation était de 22,6 minutes (+/- 0,6).
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Aucune différence n'a été notée entre les scores de comportement aux différents temps du traitement en fonction de l'âge et le sexe (test de Wilcoxon). Plus de la moitié (52,1%) des patients avaient un score Venham de 2 ou plus à T0 (mauvaise coopération). La comparaison des scores Venham à T0 et T1 a montré que le comportement était significativement amélioré lors de l'inhalation du mélange N2O/O2 (diminution moyenne du score de 0,89 [+/- 1,19]; p <0,001). La différence de coopération était légèrement moins notable entre T1 et T2 (augmentation moyenne de 0,25 [+/- 0,84] ; p<0,001).</p> <p>Les administrations pour lesquelles les patients avaient un score Venham de 0, 1, ou 2 à T0 (68,8% des séances) ont eu un taux de réussite 95,2%. Les administrations pour lesquelles les patients avaient un score Venham à T0 de 3 ou plus (très mauvaise coopération) avaient un taux de réussite de 83,1% de réussite.</p>

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Le traitement prévu pourrait a été réalisée sous sédation pour 91,4% des administrations (n = 553). Pour 44,3% de ces administrations réussies, une anesthésie locale a également été administrée. Le succès était indépendant du sexe ou de l'âge.

Aucun événement indésirable majeur n'a été reporté. Un évènement indésirable est survenu au cours de 61 des administrations 605 (10,1%). La durée du traitement était significativement plus longue pour les patients qui ont souffert de nausées ou de vomissements (durée moyenne 28,6min [+/- 14.9] vs. 22,1min [SD 13,7]; p = 0,004).

⑥ Complications (nature, fréquence et gravité) pour chacune des indications revendiquées en indexant les études comparatives concernées :

1. Plan de gestions des risques

Lors de sa sortie de la réserve hospitalière, un Plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place afin de renforcer le suivi de pharmacovigilance du MEOPA, utilisé en ville et à l'hôpital.

Les résultats du dernier PGR par le Comité technique de Pharmacovigilance du 21 janvier 2014, portant sur la période de novembre 2011 à décembre 2013, rapportaient qu'en dépit d'une augmentation des dispensations de MEOPA en ville, la majorité des effets rapportés résultaient d'une utilisation hospitalière. Au total, 122 cas associés à 196 effets indésirables non graves ont été rapportés. La majorité des effets étaient connus et listés. Les effets les plus représentés étaient :

- Les affections du système nerveux (n=60) avec majoritairement des paresthésies, des altérations de l'état de conscience ou sédation/somnolence, ainsi que des cas de céphalées (n=5, effet non listé) ;
- Les affections gastro-intestinales (n=41) majoritairement représentées par des nausées et vomissements ;
- Les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=30), avec principalement inefficacité médicamenteuse et douleur ;
- Les affections de l'oreille et du labyrinthe (n=22) avec majoritairement des vertiges (effet non listé pour Kalinox®), ainsi que des acouphènes (n=8, effet non listé) ;
- Les affections psychiatriques (n=17)

De plus, 22 cas ont été associés à 47 effets indésirables graves. Parmi ces 22 cas, 14 cas ont été rapportés avec KALINOX®, qui est la spécialité la plus représentée en termes d'unités de vente, 5 avec ENTONOX®, 2 avec OXYNOX® et 1 avec la substance protoxyde d'azote/oxygène. Ces cas graves sont représentés principalement par les effets suivants :

- Les affections du système nerveux (n=23) en particulier les convulsions (n=8)
- Les affections gastro-intestinales (n=5) dont les nausées/vomissements (n=4)
- Les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=3)
- Les affections cardiaques (n=3) - les affections vasculaires (n=3)
- Les lésions, intoxications et complications liées aux procédures (n=3) dont 2 erreurs médicamenteuses.

En outre, 7 nouveaux cas peu documentés de convulsions sont rapportés sur la période étudiée (3 adultes et 4 enfants). Une demande d'ajout sur la liste des effets indésirables dans le RCP avait été formulée pour la spécialité protoxyde d'azote. L'ajout de cet effet avait alors été refusé par le laboratoire.

Trois cas de mésusage dont 1 cas grave ont été rapportés. Il est toutefois précisé que les cas de mésusage, abus et dépendance sont souvent peu directement notifiés et sont mis en évidence par les manifestations neurologiques ou hématologiques liés au déficit en vitamine B12.

Chez les enfants âgés de 4 ans ou moins, 11 cas ont été rapportés, majoritairement représentés par des nausées ou vomissements (n=4) et des convulsions (n=4). Les autres effets décrits sont des rêves intenses, une hyperactivité bronchique et une inefficacité. Huit autres cas sont décrits dans une étude belge chez des enfants âgés de 6 mois à 16 ans (vomissements, toux, rêves intenses) sans pouvoir distinguer quels effets sont survenus chez les enfants de 4 ans ou moins. Il est mentionné dans le RCP que le taux de succès chez les enfants de moins de 3 ans est plus faible car la concentration alvéolaire minimum efficace est supérieure à celle des enfants plus grands. Un seul cas d'inefficacité est rapporté pendant la période étudiée.

Le rapporteur a conclu qu'aucun nouveau signal n'avait été identifié, que le passage en ville restait récent et que peu de données en provenance de la ville étaient disponibles.

Cette méconnaissance du médicament justifiait de renforcer la formation des professionnels de santé, en ville et à l'hôpital.

Les propositions du rapporteur étaient les suivantes :

- Poursuivre le suivi national de pharmacovigilance

- Harmoniser les modalités de suivi ainsi que la présentation des données de consommation
- Ajouter les effets indésirables 'convulsions', 'sensations vertigineuses' et 'céphalées' dans la section 4.8 du RCP et dans la rubrique correspondante de la notice des spécialités de MEOPA
- Préciser la durée d'inhalation maximum par jour dans la rubrique 4.2 du RCP
- Expliciter le risque de myélonuropathie et/ou d'anémie par carence en vitamine B12 dans la rubrique 4.4 du RCP.

Dans l'ensemble, les propositions du rapporteur ont été approuvées par le Comité technique. L'ajout de l'effet indésirable 'convulsions' en rubrique 4.8 du RCP des spécialités de MEOPA restait néanmoins à discuter de façon plus précise. En mars 2014, après investigations des cas de convulsions, l'ANSM a confirmé sa volonté de voir inscrire l'effet indésirable 'convulsions' en rubrique 4.8 du RCP des spécialités de MEOPA.

⑦ Existe-t-il des recommandations de sociétés savantes ou des rapports d'évaluation d'organismes officiels sur l'acte : (1) au niveau français et (2) au niveau international ? Si oui, les référencer et préciser leurs conclusions concernant l'acte à évaluer ?

Des recommandations françaises relatives au MEOPA ont été publiées dans 3 indications en France à savoir les soins dentaires, la douleur aiguë chez l'enfant et la biopsie de la prostate. Parmi ces 3 indications, le MEOPA constituait une stratégie d'intérêt pour deux d'entre elles : les soins dentaires et les douleurs aiguës chez l'enfant.

Soins dentaires

Depuis novembre 2009, l'AMM du MEOPA a été rectifiée et lève la restriction d'usage au milieu hospitalier. Ainsi en odontologie, l'indication thérapeutique de ce médicament vise à obtenir une sédation consciente lors de la réalisation des soins dentaires chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés. Les conditions d'administration et le niveau de compétence du praticien qui administre la sédation par inhalation de MEOPA constituent les garanties de l'efficacité et de sécurité de la procédure. Pour cette raison, le plan de gestion du risque qui a été mis en place en même temps que l'AMM de ces spécialités prévoit que le produit ne peut être vendu qu'à des praticiens formés.

L'Ordre National des Chirurgiens-Dentistes (ONCD) reconnaît l'aptitude des chirurgiens-dentistes à l'utilisation en cabinet de ville, au regard d'une liste de formations établie par un comité scientifique. Les industriels responsables de la distribution des différentes spécialités Le CNSD estime à 10 à 15 % la population présentant des troubles cognitifs et/ou d'anxiété phobique avérés.26

Douleur aiguë chez l'enfant

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en 2009, le MEOPA est le produit de référence pour les actes et les soins douloureux chez l'enfant car il possède un ensemble de caractéristiques originales : rapidité et réversibilité d'action, effet antalgique/anxiolytique et un excellent profil « bénéfique/risque ». Ces recommandations reconnaissent néanmoins une limite de son efficacité pour certains actes et soins douloureux et la nécessité de recourir alors à la kétamine à faible dose. Les enfants de moins de 2 ans ont des effets moins marqués.

Biopsie prostate

L'association française d'urologie a publié en 2011 des recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. Pour l'analgésie, une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1 % est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen (niveau de preuve 1). L'instillation intra rectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc péri prostatique (niveau de preuve 1). L'analgésie au MEOPA est également possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé. Néanmoins, un taux d'échec de 10 à 30 % était reporté dans l'étude de Long et al.¹⁷

⑧ Conditions de réalisation et environnement technique (établissement / cabinet ; bloc / salle d'intervention / salle de consultation ; hospitalisation complète / hospitalisation ambulatoire / acte externe ; plateau technique [équipement, matériel] ; personnel / formation ...):

Jusqu'en 2009, l'administration du MEOPA était réservée à un usage hospitalier. Depuis 2009, la sortie de la réserve hospitalière permet un usage en ville du MEOPA. L'objectif de cette soumission est de répandre plus largement l'utilisation du MEOPA en cabinet dentaire et médical.

⑨ Existe-t-il un cadre réglementaire spécifique ? (ex : radiothérapie, transfusion sanguine, procréation médicalement assistée, activités soumises à autorisation [ex. chirurgie cardiaque, neurochirurgie...])

Pas de cadre réglementaire spécifique.

⑩ Spécialité(s) concernée(s) par l'acte (dont prescripteur) :

Les spécialités concernées sont les chirurgiens-dentistes, médecins et infirmiers.

⑪ Quelles sont les principales études en cours sur le sujet et leur date d'achèvement prévisible ? (Rappel : les sujets pour lesquels une étude actuellement financée par la

collectivité en France [par exemple PHRC, PRME...] et dont les résultats à venir seraient informatifs pour l'évaluation demandée ne seront pas examinées)

Compte tenu de l'ancienneté de ce produit, de sa date d'AMM voire même de sa sortie de la réserve hospitalière, aucune étude n'a été initiée récemment et serait susceptible d'apporter des informations complémentaires. En outre, les études déjà identifiées dans les indications d'intérêt permettent de dresser un profil d'efficacité et de tolérance cohérent.

3 III – Technique(s) de référence ou alternative(S)

Pour chaque item, indiquer précisément les références bibliographiques suivantes : les recommandations professionnelles, les évaluations de technologie de santé, les revues systématiques, les méta-analyses, les études cliniques contrôlées randomisées (fournir les articles *in extenso* en les classant par item).

Existe-t-il une/des technique(s) de référence ou une/des alternative(s) ?	* oui * <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Si oui, quelles sont-elles ?	
Indications concernées :	

* Pour cocher une case de façon électronique, cliquer 2 fois sur la case et cocher sur « Case activée »

IV. Conclusion

La prise en charge des douleurs liées aux soins est un besoin bien identifié par les autorités de santé française. A ce titre, les spécialités à base de MEOPA constituent une option de choix dans leur prise en charge comme en témoignent les recommandations de 2009. En outre, la réalisation de soins dentaires chez des patients handicapés phobiques ou encore des enfants sous MEOPA est revendiquée depuis plusieurs années par les syndicats de dentistes, permettant la conduite de ces actes en cabinets de ville plutôt qu'à l'hôpital sous anesthésie générale. Malgré la sortie de la réserve hospitalière, l'utilisation en ville reste limitée, principalement en raison de l'absence d'acte professionnel inscrit à la CCAM.

La procédure d'inscription d'un acte sur la liste des actes et prestations recouvre plusieurs étapes, depuis l'avis de la HAS jusqu'à l'approbation ministérielle. A ce jour, deux demandes d'examens consécutives ont été déposée auprès de la HAS. Néanmoins, il semblerait que la HAS présente un retard important dans la prise en compte des nouvelles demandes d'inscriptions des actes professionnels. Ce retard l'aurait conduite à étudier en priorité les actes dont le tarif revendiqué serait supérieur à 0€, ce qui était le cas des précédentes demandes effectuées par le CNSD. La HAS avait cependant accepté l'examen de la seconde soumission. Ces limites organisationnelles permettent de mettre en avant une certaine limite aux principes de la liste CCAM qui se veut exhaustive, maniable et évolutive.

En l'absence de nouveaux éléments sur ce dossier, une proposition de soumission à la HAS a été réalisée dans le cadre de ce travail. Pour ce faire, une revue de la littérature a été conduite afin d'identifier les études pouvant nourrir une soumission auprès de la HAS.

Référence

¹ <http://www.santé.gouv.fr>

² Santé.gouv. Définition de la douleur ; Disponible sur <http://www.santé.gouv.fr> – Mise à jour du 2 juin 2015

³ Sondage ifop pour air liquide santé France Les Français et l'appréhension de la douleur avant un acte médical. http://www.ifop.com/media/poll/2982-1-study_file.pdf

⁴ Thèse Anne Verrat. Circulaire DHOS/E2 n°2002-266 du 30 avril 2002 relative à la mise en œuvre du programme national de lutte contre la douleur 2002-2005 dans les établissements de santé. Non paru au JO.

⁵ Annequin D. Mélange oxygène protoxyde d'azote

⁶ Pellat JM, Hodaj H, Kaddour A, et al. LE MEOPA (Kalinox) Mélange Équimolaire Oxygène et Protoxyde d'Azote dans le traitement de la douleur. Douleurs 2004; 5 (5-c1) 275-281

⁷ Richard MA. Administration procedure for MEOPA gas : Entonox, Kalinox or Medimix. Ann Dermatol Vene-reol. 2008 Apr ; 135 (4) : 337-9. Epub 2008 Mar 11

⁸ Ravier C et al. Revue internationale de soins palliatifs. Utilisation du MEOPA dans les soins douloureux.

<https://www.cairn.info/revue-infokara-2006-1-page-27.htm>

⁹ Nicol O. Enquête sur les techniques de sédation consciente en chirurgie buccale : évaluation odontologique et médico-pharmaceutique. 2014

¹⁰ Philippart F. La sédation consciente au mélange protoxyde d'azote/oxygène en odontologie. Douleur 2006,7 :5.

¹¹ BDA Advices – Conscious Sedation – Nov 2011

¹² Health Canada - Dental Benefits Guide; Non-insured Health Benefits Program, May 2015

¹³ Protocoles de soins dentaires chez les patients présentant un handicap – F.VAYSSE

¹⁴ Association des dentistes de France, www.adf.asso.fr, auintessance 2010

¹⁵ CNSD. <http://www.cnsd.fr/actualite/news/906-sedation-conscientedes-enjeux>

¹⁶ <http://www.cnsd.fr/actualite/news/906-sedation-conscientedes-enjeux>

¹⁷ Long JA, Manel A, Moalic R, Pellat JM, Boillot B, Descotes JL, et al. [Use of MEOPA (nitrogen monoxide-oxygen mixture) as analgesic for prostate biopsies]. Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie. 2004;14(6):1167-70

¹⁸ Vilanova Saingery C. Etude nationale sur l'usage et les perceptions du MEOPA par les chirurgiens-dentistes libéraux. 2016

¹⁹ Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: Centre for Reviews and Dissemination, University of York; January 2009. Available at http://www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.htm, accessed 2nd March 2012.

²⁰ Ordre National des Chirurgiens-Dentistes. La Lettre. Comment les praticiens s'approprient le MEOPA ? 2012 ;105 :21-26

²¹ Annequin D. Un an après la sortie de la réserve hospitalière du MEOPA. Etat des lieux.

http://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/DA_11.pdf

²² Le Bas V. La sédation au protoxyde d'azote en cabinet de ville en 2010. Mémoire de DIU d'expertise maxillo-faciale et dentaire de Montpellier .2010. <http://www.memoireonline.com>

²³ ATIH

²⁴ BDA Advices – Conscious Sedation – Nov 2011

²⁵ Résumé des Caractéristiques du Produit - KALINOX®

²⁶ <http://www.cnsd.fr/actualite/news/906-sedation-conscientedes-enjeux>

Vu, le Président du jury,

Signature ⇨

Vu, le Directeur de thèse,

Signature ⇨

Vu, le Directeur de l'UFR,

Dos de la thèse

UNIVERSITÉ DE NANTES

Année de la soutenance : 2016

Nom - Prénoms : TARDIVEL Camille

Titre de la thèse : Mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène : optimisation du remboursement en ville

Résumé de la thèse : La gestion de douleur liée aux soins est aujourd'hui une problématique reconnue par les autorités de santé. Les spécialités à base de mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène (MEOPA) sont toutes indiquées pour la prise en charge de ces douleurs mais leur usage en ville reste limité en dépit de la sortie de la réserve hospitalière de ces produits en 2009. L'objectif de ce travail était de comprendre l'environnement du MEOPA et des étapes nécessaires à l'optimisation de son remboursement en ville. Pour ce faire, une proposition de soumission avec les éléments à disposition a été réalisée.

MOTS CLÉS : douleur, MEOPA, remboursement en ville

JURY

Président : Monsieur Christos Roussakis, Professeur de Biologie Cellulaire et Génétique Moléculaire

Membres du jury : Monsieur Jean Michel Robert, Professeur de Chimie Médicinale et Madame Caroline Bregman, Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur : Avenue CF Ramuz, 104, 1009 PULLY, Suisse