Article original

Stabilité du méthoxyflurane au froid

D. LEROULLEY[(1)], N. TAUDON[(2)], G. MILLIAT[(3)], B. ROEHRIG[(4)], J. LAUER[(5)], C. TOZZA[(6)], D. CABANE[(7)], C. BOURRILHON[(8)]

(1) 7e Centre Médical des Armées, 76e Antenne Médicale, Varces
(2, 8) Institut de Recherche Biomédicale des Armées
(3) 7e Centre Médical des Armées, École des Pupilles de l'Air, Meylan
(4, 5, 6, 7) 7e Centre Médical des Armées, 76e Antenne Médicale, Varces

Auteur correspondant : damien.leroulley@intradef.gouv.fr

Open access DOI
10.17184/eac.7788

Reçu
le 5 mai 2021

Accepté
le 20 avril 2022

Publié
le 5 juin 2023

Conflit d'intérêt
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Résumé :

L'antalgie nécessaire et suffisante est un des objectifs pour une prise en charge optimale du traumatisé en milieu périlleux et montagnard. Dans ce cadre, l'administration *per os* d'antalgiques n'est souvent pas suffisante et une analgésie par voie veineuse engendre des contraintes techniques et de fiabilité. La revue de la littérature ainsi que les observations lors d'expéditions militaires en milieu arctique tendent à montrer que certaines molécules d'urgence sont dégradées lors d'une exposition à la congélation ou aux cycles congélation/décongélation. En outre, les perspectives stratégiques en milieu arctique ou polaire font envisager une adaptation du matériel composant la TIC 08. Le méthoxyflurane semble être une alternative possible à la morphine sous-cutanée en dosette unique. Nous avons proposé de mesurer la quantité résiduelle de méthoxyflurane par spectrométrie de masse et chromatographie en phase gazeuse dans trois conditions : température ambiante, congélation pendant 3 semaines et des cycles de congélation/décongélation. Le critère de jugement principal est une baisse de plus de 10 % de sa quantité par rapport à la concentration théorique [10 ng/ml]. Après 15 mesures, les concentrations mesurées sont toutes supérieures à 90 % de la concentration théorique de la solution mesurée à l'exception d'une. Les résultats montrent donc une absence de dégradation du méthoxyflurane vis-à-vis du stockage à -20° C ou d'une séquence de congélation/décongélation. Cette étude montre la stabilité du méthoxyflurane au froid intense.

Mots-clés : Analgésie. Congélation. Instabilité au froid. Méthoxyflurane. Spectrométrie de masse. Médecine militaire.

Abstract:

STUDY OF METHOXYFLURANE'S STABILITY
IN A COLD ENVIRONMENT

Necessary and sufficient analgesia is an important goal for taking care of traumatized patients in dangerous mountainous environments. In this context "per os" analgesics are often not sufficient whilst intravenous analgesia can prove to be technically challenging and unreliable. Literature review as well as observations during military expeditions in the Artic circle tend to show that certain emergency drugs are degraded when exposed to freezing or to a freeze/defrost cycle. In addition, strategic perspective in artic or polar environment may need an evolution of the kit available in the TIC 08. Methoxyflurane seems to be a possible alternative for subcutaneous morphine. We measured residual amount of methoxyflurane by mass spectrometry and gas spectrometry in 3 different conditions: room temperature, after freezing during 3 weeks and after a freeze/defrost cycle. Our primary endpoint was a 10% decrease in concentration compared to the theoretical concentration (10 ng/ml). After 15 measures, all but one sample were above 90% of the theoretical concentration. Therefore no degradation of methoxyflurane was shown during prolonged freezing (-20°) or sequences of freezing/defrost. This study shows the stability of méthoxyflurane in intense cold.

Keywords: Analgesia. Freezing. Degradation by freezing. Methoxyflurane. Mass spectrometry. Military medicine.

Introduction

L'antalgie nécessaire et suffisante est un des objectifs pour une prise en charge optimale du traumatisé en milieu périlleux et montagnard. Elle permet un confort d'évacuation et une sérénité pour le patient et les soignants.

L'administration *per os* d'antalgiques est une possibilité mais n'est souvent pas suffisante chez les traumatisés ayant une évaluation initiale de la douleur modérée à sévère. L'administration par voie veineuse periphérique permet d'obtenir des analgésies intenses mais leur mise en œuvre et leur stabilité reste une contrainte en termes logistique et de fluidité d'intervention. Des études montrent ainsi que, dans un contexte d'urgence, l'antalgie est bien souvent insuffisante, voire non réalisée (1-3).

Une alternative existe avec l'administration par voie inhalée d'un antalgique de type hydrocarbure fluoré qu'est le méthoxyflurane (4). Cette hypothèse thérapeuthique a été évaluée en milieu aseptisé et est reconnue efficace pour les traumatismes dont la

douleur est évaluée de légère à modérée (5,6). Elle a reçu son autorisation de mise sur le marché en juin 2016.

Johansen *et al.* (1993) ont montré que les températures extrêmes (-20° C / +40° C) appliquées sur des drogues d'urgence injectables pouvaient provoquer leur dégradation (7). La revue de la littérature (8) ainsi que les observations lors d'expéditions militaires (9) en milieu arctique tendent à montrer que certaines espèces médicamenteuses restent stables à la congélation prolongée, ainsi qu'à des cycles de congélation/-décongélation, mais que certaines autres y sont dégradées (10-12).

Aucune donnée du distributeur ou de la science ne permet à ce jour de connaître la stabilité du méthoxyflurane à une exposition à des conditions similaires.

La 27e Brigade d'infanterie de montagne, composée d'environ 7 000 hommes, est une unité spécialisée dans le combat montagneux et dans des conditions de froid intense, voire extrême. Compte tenu des modifications climatiques observées, les perspectives stratégiques à moyen et long termes font envisager une certaine probabilité d'engagement des forces armées sur des territoires arctiques ou polaires. Un travail d'adaptation de tous les matériels est ainsi demandé dès à présent.

Depuis 2008, la doctrine sanitaire prévalente dans toutes les unités conventionnelles de l'Armée française est de fournir à chaque combattant une trousse sanitaire et une formation au sauvetage au combat de premier niveau. Ainsi, chaque soldat possède sa propre antalgie en cas de blessure grave par le biais de syrette de morphine sous-cutanée (13).

Bien que la morphine soit une molécule stable à la congélation (14), une forme injectable revêt un inconvéniant majeur en condition de grand froid dans le fait qu'elle se retrouve à l'état solide et inutilisable en cas de nécessité. Cette réflexion remet en cause le choix de la morphine 10 mg en solution à s'auto-administrer par voie sous-cutanée.

L'exploration vers une forme inhalée d'antalgie comme le méthoxyflurane pourrait permettre de contourner ce problème.

La stabilité d'une molécule pharmacologique est définie comme étant une quantité supérieure ou égale à 90 % de la quantité initiale décrite après une exposition à un stress physique (ici, la température). Ce seuil de 90 % de composé résiduel après stress physico-chimique est une norme pharmaceutique (15).

L'objectif de ce travail est de déterminer si le méthoxyflurane présente une stabilité suffisante au froid. Nous réalisons cette expérimentation en partant de l'hypothèse que la molécule est instable à la congélation.

1 Matériels et méthodes

1.1 Principe de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Cette approche analytique (figure 1) a pour but de séparer les molécules volatiles et thermostables composant un mélange. Après introduction et volatilisation de l'échantillon dans l'injecteur du chromatographe, les molécules sont entraînées par un gaz vecteur neutre dans un capillaire (la colonne de chromatographie).

L'interaction chimique entre les différents composés du mélange et la surface interne de la colonne est propre à chaque entité du composé étudié et provoque une séparation basée sur la différence de vitesse de progression des espèces chimiques de l'échantillon à travers la colonne. Le temps de rétention est propre à chaque composant du mélange.

La quantification est réalisée par un spectromètre de masse. Il permet, après ionisation des molécules (par impact électronique), à la sortie de la colonne, de détecter tous les ions des espèces chimiques selon leur rapport masse/charge (m/z).

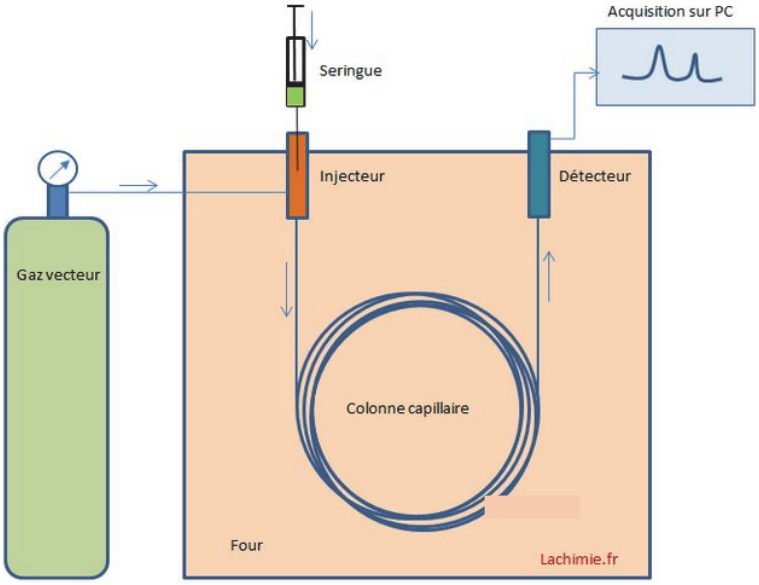


FIG. 1 : Représentation simplifiée de la chromatographie en phase gazeuse

1.2 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est une baisse de plus de 10 % de la quantité de méthoxyflurane après une exposition à un stress de congélation.

Ainsi, nous allons comparer à une concentration théorique les mesures de concentration de méthoxyflurane en spectrométrie de masse après chromatographie en phase gazeuse dans trois configurations différentes de conservation : température ambiante, congélation constante et cycle congélation/décongélation.

1.3 Produits, consommables, équipements et traitement des données analytiques

Les réactifs et produits nécessaires à cette étude sont résumés dans le tableau 1.

Tab. 1 : Liste de produits chimiques et réactifs

Produit	CAS	Lot	Pureté	Fournisseur
Méthoxyflurane	76-38-0	MD816	99.9 %	Mundipharma SAS
1,4-Dioxane	123-91-1	T26F759	> 99 %	Thermo Fisher
Eau ultrapure	Néant	Néant	≥ 99.9999 %	milliQ IQ (Merck-Millipore®)
Hélium	7440-59-7	Inconnu	≥ 99.9999 %	Messer

La liste des consommables est résumée dans le tableau 2.

Tab. 2 : liste des consommables utilisés

Description	Référence	Lot	Fabricant
Vials 10 mL Headspace	702866	nd	Macherey Nagel
Bouchons pour vials headspace Silicone/PTFE	702827	nd	Macherey Nagel

Le matériel nécessaire à la réalisation de cette étude est résumé dans le tableau 3.

Tab. 3 : Liste des équipements utilisés

Désignation	Modèle	N°série	Fabricant
Passeur d'échantillon	MPS ROBOTIC	506030	Gerstel
Chromatographe phase gazeuse	7890A	CN1945A024	Agilent
Spectromètre de masse	MSD 5975C	US11034605	Agilent
Pipette	Micropipette Reaserch 100-1000	933958	Eppendrof
Pipette	Micropipette Reaserch 20-200	933957	Eppendrof
Pipette	Micropipette Reaserch 10-100	933956	Eppendrof
Vortex	TX4 digital IR Mixer		VALP Scientifica

La colonne de chromatographie utilisée dans le chromatographe est un capillaire de silice fondue exerçant une fonction de séparateur. Ses caractéristiques techniques sont les suivantes : HP-5MS 20 mx180 +mx0,18 +m (Agilent 19091S-577UI). Cette phase stationnaire de 0,18 +m d'épaisseur est composée à 95 % de dimethylpolysiloxane et à 5 % de phenyl-arylene.

Le logiciel MassHunter 10.0 (Agilent) est utilisé pour l'acquisition et le retraitement des données.

L'ensemble de ces équipements se situe à l'Institut de recherche biomédicale des armées à Brétigny-sur-Orge.

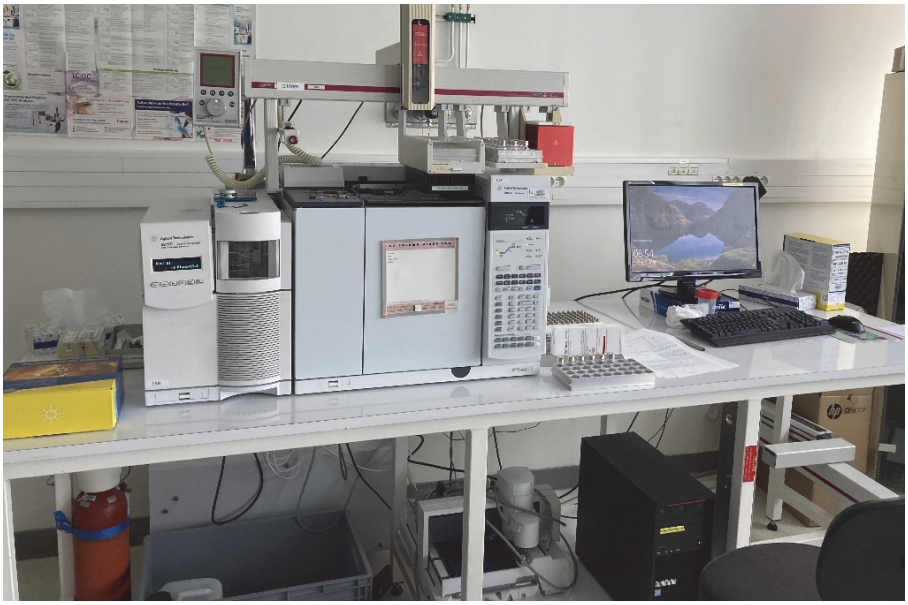


Fig. 2 : Représentation d'ensemble du système de chromatographie en phase gazeuse et du spéctrométre de masse avec leur PC d'exploitation
Source : Institut de recherche biomédicale des armées, Brétigny-sur-Orge

1.4 Échantillonnage et gamme d'étalonnage

Le méthoxyflurane est stocké dans sa forme commerciale de trois manières différentes : un flacon est placé à température ambiante durant 3 semaines ; un autre est congelé à -20° C durant 3 semaines ; le dernier subit trois cycles de congélation/décongélation à -20° C (congélation durant 12h puis décongélation à température ambiante durant 4 heures. Et ce, trois fois).

Afin d'éviter le risque d'évaporation ou encore d'interaction avec les contenants, le choix a été fait de travailler avec les flacons commercialisés non ouverts et du même lot de production (MD816).

Une recherche bibliographique menée en amont de l'étude a permis de confirmer le choix d'une analyse de l'espace de tête d'une solution de méthoxyflurane diluée à l'eau pure. En raison d'une température d'ébullition (101° C) proche de celle du méthoxyflurane, le 1,4-Dioxane est choisi comme étalon interne à toutes les solutions et permettra de normaliser le signal (16). La normalisation est effectuée en considérant les rapports d'aires sous pics méthoxyflurane/1,4-Dioxane.

Chaque échantillon est dilué dans un vial avec l'eau ultrapure à la concentration de 10 ng/ml. Cette opération est répétée six fois pour les échantillons congelés et congelés/décongelés et trois fois pour l'échantillon à température ambiante.
Le 1,4-Dioxane étalon a été ajouté dans chaque vial à la concentration de 10 ng/mL.

Une gamme d'étalonnage a été créée à partir de l'échantillon stocké à température ambiante avec la production de six vials possédant respectivement une concentration de 1.5, 3.0, 6.25, 12.5, 25 et 50 ng/mL. Un total de 21 vials a été réalisé et l'ordre de passage des échantillons a été randomisé.

1.5 Conditions expérimentales

Cent microlitres de solution sont initialement mélangés et portés à 55° C par le passeur d'échantillon durant 30 minutes. Un millilitre d'espace de tête est placé dans l'injecteur de la colonne de chromatographie après ponction. Un taux de partage (*split rate*) de 1/50 a été appliqué à l'échantillon en début de chromatographie afin de ne pas saturer le système et affiner la mesure.

Un gradient de température est appliqué selon les modalités suivantes : palier de 1.4 min à 35° C puis gradient de 40° C/min jusqu'à 80° C et maintien d'un palier à cette température pendant 2 min. L'hélium pur entre en circulation constante dans la colonne à un débit de 1 mL/min et entraîne l'ensemble de l'échantillon.

2 Résultats

2.1 Aquisition des données brutes

Les chromatogrammes consécutifs à la chromatographie montrent des temps de rétention de 2.04 min et de 2.06 min respectivement pour le 1,4-Dioxane et le méthoxyflurane (figure 3).

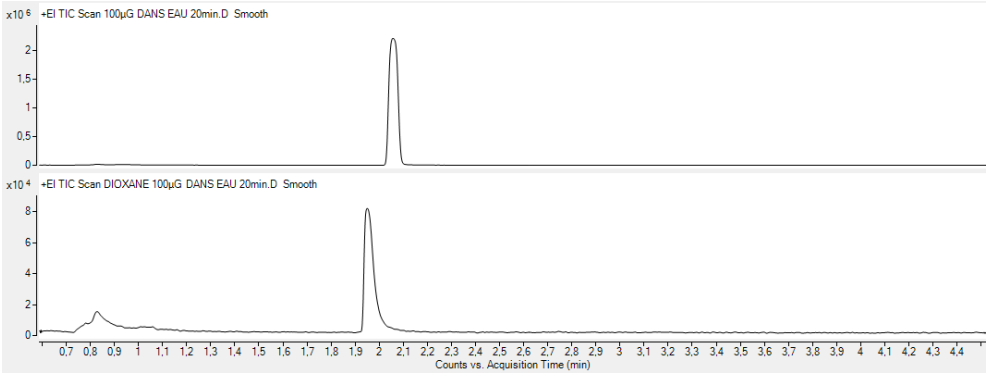


Fig. 3 : Chromatogrammes représentant l'intensité du signal en fonction du temps en mode SCAN après injection de l'espace de tête de 100 +L de solution à 1 +g/mL de méthoxyflurane (A) et de 1-4 Dioxane (B)

Les figures 4 et 5 montrent les spectres de masse des deux analytes (soit l'ensemble des m/z constituant le signal total). Le temps de rétention des deux molécules étant sensiblement identiques, il est important de considérer des ions caractéristiques propres à chaque molécule afin d'éviter les risques d'interférence.
Sont identifiés :

- m/z à 81 pour le méthoxyflurane
- m/z à 88 pour le 1,4-Dioxane

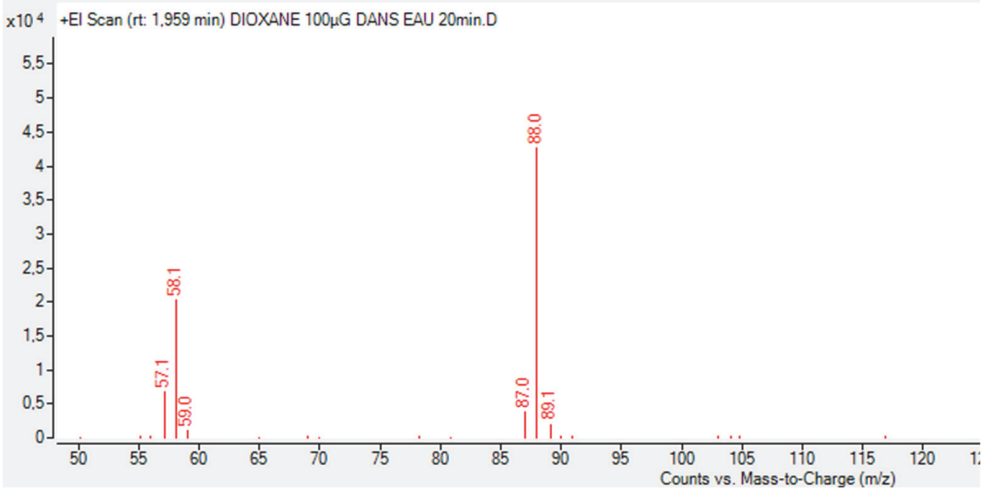


Fig. 4 : Spectre de masse du 1-4 Dioxane. L'ion 88 est choisi pour sa présence majoritaire et son absence sur le spectre de masse du méthoxyflurane.

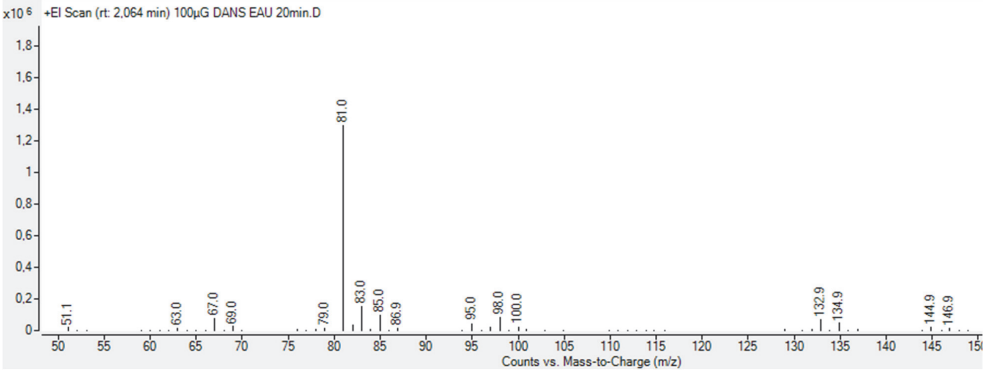


Fig. 5 : Spectre de masse du méthoxyflurane. L'ion 81 est choisi pour sa présence majoritaire et son absence dans le spectre de masse du 1,4-Dioxane.

Afin de s'assurer d'aucune interférence dans les mesures, le chrommatogramme de l'ion 81 du méthoxyflurane à la concentration de 1.5 ng/mL (limite basse de quantification) est comparé à celui obtenu à partir d'un flacon contenant uniquement de l'eau ultra pure (figure 6).

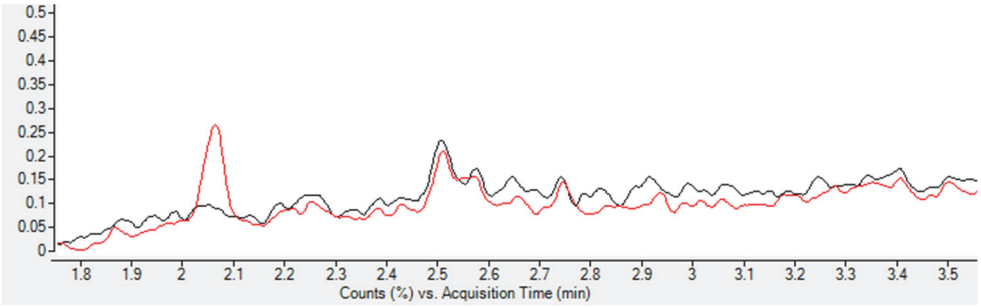


Fig. 6 : Superposition de chromatogrammes obtenus pour l'ion 81 à partir d'une solution dosée à 1.50 ng/mL en méthoxyflurane (rouge) et de l'eau pure (noir)

2.2 Gamme d'étalonnage

L'étude de la relation réponse/concentration a été effectuée sur l'intervalle 1,5–50 ng/mL. La gamme était constituée de six points d'étalonnage : 1.5 ; 3.0 ; 6.25 ; 12.5 ; 25 et 50 ng/mL (figure 7). Une régression linéaire pondérée par la concentration a pu être appliquée.

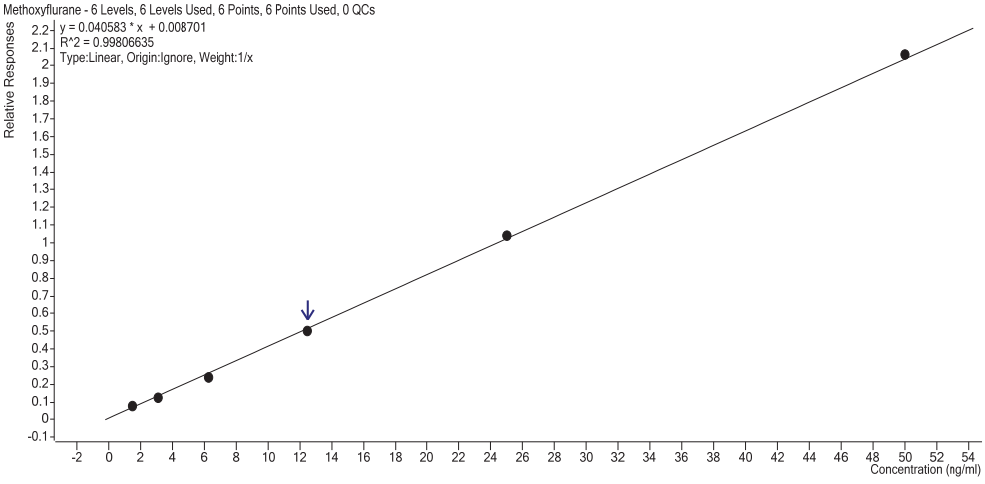


Fig. 7 : Représentation graphique du rapport d'intensité du signal dioxane/méthoxyflurane en fonction de la concentration (ng/mL) des six échantillons de la gamme d'étalonnage

La réalisation de la gamme d'étalonnage permet de montrer une bonne linéarité ($r^2 = 0.9980$). La fonction mathématique mise en évidence est $y = 0.040583*x + 0.008701$.

La précision de la méthode correspond aux critères d'acceptabilité par un écart de ±20 % à la limite basse de quantification et ±15 % pour les autres points de gamme. Le tableau 4 montre que la précision de la méthode est acceptable.

Tab. 4 : Précision de la gamme d'étalonnage

Concentration Théorique (ng/mL)	Signal Méthoxyflurane	Signal Dioxane	Ratio M/D	Concentration recalculée (ng/mL)	Précision (%)
1,5	93,79	1174,37	0,08	1,75	116,9
3,1	155,70	1241,02	0,13	2,88	92,8
6,25	288,99	1206,38	0,24	5,69	91,0
12,5	567,15	1137,32	0,50	12,07	96,6
25	1154,25	1110,85	1,04	25,39	101,6
50	2388,07	1158,72	2,06	50,57	101,1

Ainsi, la mesure par cette méthode permet de quantifier avec fiabilité le méthoxyflurane mesuré dans chaque échantillon. Pour rappel, les échantillons à tester ont été dilués à la concentration de 10 mg/mL. En cas de différence significative, l'écart pourra être rattaché à la variable de condition de stockage.

2.3 Critère de jugement principal

Un total de 15 mesures a été pratiqué sur les trois configurations d'échantillons : six mesures sur l'échantillon congelé à -20° C constant ; six mesures sur échantillon congelé/décongelé ; trois mesures sur l'échantillon à température ambiante (ces derniers ont été également utilisés comme échantillons contrôle-qualité pour valider la gamme d'étalonnage).

Les concentrations mesurées sont toutes supérieures à 90 % de la concentration théorique de la solution mesurée à l'exception d'une mesure (mesure 5 de l'échantillon congelé). La moyenne des concentrations des échantillons est de 10.03 ng/mL pour l'échantillon congelé, 11.82 ng/mL pour l'échantillon congelé/décongelé et 11.22 ng/mL pour l'échantillon à température ambiante. Les coefficients de variation montrent une dispersion autour des moyennes de 10 à 20 % par rapport à la valeur théorique de 10 ng/mL.

Les résultats des concentrations mesurées des échantillons sont récapitulés dans les tableaux 5, 6 et 7.

Tab. 5 : Résultats des mesures par spectrométrie de masse en ng/mL des échantillons congelés où VT = valeur théorique (10 ng/mL)

Échantillons congelés	Concentrations	% VT
Mesure 1	11,83	118 %
Mesure 2	9,19	92 %
Mesure 3	11,61	116 %
Mesure 4	9,60	96 %
Mesure 5	8,65	87 %
Mesure 6	9,27	93 %
moyenne	10,03	101 %
écart type	1,13	

Tab. 6 : Résultats des mesures par spectrométrie de masse en ng/mL des échantillons congelés/décongelés où VT = valeur théorique (10ng/mL)

Échantillons congelés/décongelés	Concentrations	% VT
Mesure 1	14,32	143 %
Mesure 2	16,58	166 %
Mesure 3	10,21	102 %
Mesure 4	9,77	98 %
Mesure 5	10,78	108 %
Mesure 6	9,27	93 %
moyenne	11,82	118 %
écart type	2,42	

Tab. 7 : Résultats des mesures par spectrométrie de masse en ng/mL des échantillons à température ambiante où VT = valeur théorique (10 ng/mL)

Échantillons température ambiante	Concentrations	% VT
Mesure 1	9,61	96 %
Mesure 2	12,98	130 %
Mesure 3	11,08	111 %
moyenne	11,22	112 %
écart type	1,17	

Les résultats montrent donc une absence de dégradation du méthoxyflurane vis-à-vis du stockage à -20° C ou d'une séquence de congélation/décongélation. En effet, la quantité mesurée des trois conditions des échantillons n'est pas significativement différente de la concentration théorique de préparation de 10 ng/mL.

3 Discussion

La recherche d'une antalgie efficace et fiable est un objectif important en médecine préhospitalière et en particulier en montagne. Le choix d'une mauvaise molécule peut conduire à un échec d'antalgie pour le blessé en milieu montagneux, voire à son aggravation.

En outre, le service de santé des armées s'intéresse au milieu arctique et l'Armée française souhaite développer une trousse sanitaire individuelle du combattant en « milieu grand froid ». De récentes collaborations ont permis de dégager un cahier des charges sur l'antalgie nécessaire à la confection d'une trousse individuelle du combatant en milieu grand froid. D'autres pays, comme le Royaume-Uni, cherchent un moyen antalgique préhospitalier selon ces critères (17). La prise de l'antalgique doit se faire en autonomie, en une prise rapide, avec une efficacité sur les douleurs modérées à fortes et disponible idéalement sans soluté pour éviter sa congélation. La molécule doit également résister au froid et aux variations extrêmes de températures (cycles congélation/décongélation). La galénique doit également apporter une stabilité sur un plan mécanique car il n'est pas envisageable de retrouver un comprimé écrasé ou une ampoule de soluté rompue. Finalement, un surdosage ne doit pas conduire à une complication immédiate irréversible et d'impact vital ou à une complication métabolique grave à moyen ou long terme.

Le méthoxyflurane répond partiellement à ce cahier des charges. En effet, il peut être auto-administré. Sa stabilité à la congélation est confirmée. Il est indiqué lors de douleurs traumatiques légères à modérées, il est rapidement efficace. Il ne provoque pas d'effet indésirable métabolique lors d'une administration dans des proportions recommandées. Il ne provoque pas d'arrêt respiratoire, ni de complication neurologique ou cardiaque immédiate. Par ailleurs, sa forme commerciale Penthrox® semble résistante aux compressions ou écrasements.

Toutefois, il reste encombrant pour le soldat du fait de sa forme et de son système de filtre à charbon. Il n'est pas validé sur les douleurs sévères. Son efficacité reste transitoire et son administration ne peut être répétée qu'une seule fois. Il peut provoquer un certain inconfort psychologique pour le patient et une nausée avec vomissement. Ce dernier peut revêtir une certaine dangerosité en cas d'inhalation et doit être considéré comme la condition la plus défavorable à son utilisation.

Son rapport bénéfice/risque, son coût/efficacité et son efficacité/temps de mise en œuvre doivent être comparés avec ceux d'autres molécules comme l'oxycodone ou le fentanyl en forme solide à sucer. Ainsi, des pistes d'études complémentaires pourraient être menées s'attachant à mieux évaluer ces rapports.

Afin de mieux évaluer la pertinence de l'utilisation du méthoxyflurane en milieu froid, nous avons dans cette étude procédé à une mesure de la stabilité du méthoxyflurane après congélation et cycles congélation/décongélation. Les résultats ont montré que les

échantillons congelés et les échantillons congelés/décongelés maintenaient une concentration correspondant à celle de la valeur théorique attendue. L'hypothèse testée est donc infirmée par cette expérience. Le méthoxyflurane semble être stable chimiquement lors d'une exposition prolongée au froid intense.

En l'état actuel des connaissances et à la lumière de cette expérience, l'utilisation du méthoxyflurane en milieu alpin reste licite. Son utilisation simple et autogérée par le patient en fait un antalgique potentiel dans des conditions périlleuses où l'accès au patient est difficile.

Une utilisation par le patient après explications claires, loyales et appropriées du méthoxyflurane par un personnel formé (médecin, infirmier, secouriste, voire professionnel de la montagne) peut en faire un antalgique de premier rang en médecine de montagne.

Des investigations complémentaires doivent être menées dans ce sens afin de s'assurer de la bonne tolérance des patients, de la facilité d'utilisation par les équipes secouristes et de la bonne qualité de service rendue aux victimes. Par ailleurs, une application concrète peut être proposée en milieu militaire afin de mettre à disposition des équipes encadrantes ce type de dispositif moyennant une protocolisation et une formation au sein de structures dédiées.

4 Analyse des biais

Cette étude expérimentale repose sur un principe de mesure et une méthode validée qui est la spectrométrie de masse après chromatographie en phase gazeuse. La validité interne a été étudiée par la mise en évidence d'une précision acceptable d'une gamme d'étalonnage et d'une linéarité du signal mesurée par rapport à la concentration recherchée du composé. L'utilisation de lot de Penthrox® de la même série dans leur conditionnement original permettant de s'assurer d'une homogénéité du substrat. La présence d'un groupe témoin (échantillon à température ambiante) permet de conforter les résultats. L'élaboration du protocole expérimental ainsi que sa retranscription pourront permettre à d'autres investigateurs de reproduire cette expérience afin de vérifier sa solidité.

Toutefois, cette étude possède des biais qui nécessitent d'être précisés. Un nombre limité de mesures est proposé, ce qui a pour effet de minimiser la puissance statistique. Il aura été impossible par exemple de fournir plus de mesures, notamment auprès de l'échantillon à température ambiante.

Bien entendu, les conclusions de ce travail ne permettent pas de répondre à l'intégralité des questions entourant l'utilisation de cette drogue. Il existe d'autres variables non explorées par notre protocole qui peuvent encore expliquer un manque d'effacité de cette molécule lors de son utilisation au froid.

Tout d'abord, deux facteurs physiques peuvent modifier la volatilité du méthoxyflurane de sa forme liquide à sa forme gazeuse : la température et la pression. En effet, le volume de gaz généré par évaporation à des pressions atmosphériques plus faibles (altitude) peut être augmenté. Toutefois, la température basse peut altérer le processus d'évaporation en gaz et limiter l'apport de gaz au patient lors de l'inhalation.

Ainsi, il s'avère difficile d'anticiper le comportement physique de ce produit lors de son utilisation pratique en milieu alpin.

La vérification de cette hypothèse doit nécessairement passer par une comparaison entre la mesure des quantités de méthoxyflurane évaporées en conditions « niveau marin » et celles en conditions « alpin ». En cas de mesure de quantités évaporées différentes de méthoxyflurane, l'hypothèse sera vérifiée.

Ensuite, la pression partielle présente au niveau des alvéoles pulmonaires peut à elle seule expliquer un manque de passage de méthoxyflurane dans le sang du patient. En effet, à volume égal de méthoxyflurane au niveau de l'avéole, une pression partielle plus faible (altitude) peut contribuer à un passage plus faible de la barrière alvéolo-capillaire. Une baisse significative de la concentration plasmatique du méthoxyflurane pourra s'observer et une baisse de l'analgésie sera observée.

La vérification de cette hypothèse doit passer par une comparaison de la concentration plasmatique en méthoxyflurane sous des conditions de pression atmosphérique différentes chez deux patients inhalant le même volume (la même quantité) de méthoxyflurane.

Conclusion

Cette étude montre la stabilité du méthoxyflurane au froid intense. Ainsi, son utilisation en milieu froid (montagneux ou arctique) semble tout à fait possible à la vue de ces résultats. Des investigations complémentaires sont à envisager pour cette molécule afin d'étudier plus finement ses caractéristiques physico-chimiques (étude de volatilité et niveau d'absorbtion sanguine en milieu froid et/ou de basse pression) et d'étudier le niveau de sa balance bénéfice/risque.

Remerciements aux linguistes : Jean Godron et Camille de Lambilly.

Références bibliographiques

1. Berben SAA, *et al.* Pain prevalence and pain relief in trauma patients in the Accident & Emergency department. Injury. 2008 ;39(5) :578-85.

2. Ahmadi A, *et al.* Pain management in trauma : A review study. J Inj Violence Res. 2016 ;8 :10.

3. Guru V, Dubinsky I. The patient vs. caregiver perception of acute pain in the emergency department. J Emerg Med. 2000 ;18(1) :7-12.

4. Marjanovic N *et al.* Le methoxyflurane : agent analgésique utile aux urgences ? Prat En Anesth Réanimation. 2018 ;22(3) :129-33.

5. Tomi K, @et al.@ Alteration of pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthesic concentrations of inhalation anesthesics in humans. Br J Anaest. 1993 ;70(6) :684-86.

6. Coffey F, *et al.* STOP ! : a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. Emerg Med J. 2014 ;31(8) :613-8.

7. Johansen R.B., *et al.* Effect of extreme temperatures on drugs for prehospital ACLS. American Journal of Emergency Medecine.1993.

8. Küpper, T.E.A.H., *et al.* Drugs and drug administration in extreme environments. Journal Travel Med. 2006 ;13 :35-47.

9. De Lamberterie J-B, Ginon B. Stabilité chimique des drogues d'urgence en ambiance froide : état des lieux, retour d'expérience sur 3 expéditions en zone froide et perspectives. Mémoire de DESC de médecine d'urgence. Faculté de médecine Aix-Marseille. 2018.

10. Beasley, H., *et al.* The impact of freeze-thaw cycles on epinephrine. Wilderness and environmental medecine. 2015 ;26 :514-19.

11. De Winter, S., *et al.* Impact of temperature exposure on stability of drugs in a real-world out-of-hospital setting. Emergency services/original research. 2013 ;62(4).

12. Dustin L Gammon, *et al.* Alteration in prehospital drug concentration after thermal exposure. The american journal of emergency medicine 0735-6757/S. 2007.

13. INSTRUCTION N° 340057/DEF/RH-AT/EP/PMF/DS/32 – N° 126/DEF/CoFAT/DF/B/COORD/-FORM relative à l'enseignement du secourisme dans l'armée de terre. 2009.

14. Thériaque (theriaque.org) Disponible sur :https://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php.

15. GUIDELINES on declaration of storage conditions :a :in the product information of medicinal products for active substances. European Medicines Agency London.2007 cpmp/qwp/609/96/rev 2.

16. Yang *et al.* Reliable gas chromatographic – mass sepctrometric method combined with a headspace autosampler for iso flurane determination in blood. J Chrom B. 2000 ;742 :277-82.

17. Cohen HML, Wolstenholme R. Penthrox : a breath of PHEC air for the military ? J R Army Med Corps. 2019 ;jramc-2018-001122.