

<b>INVESTIGATEUR</b> <b>COORDONNATEUR/PRINCIPAL</b>	Dr Sandrine CHARPENTIER Pôle de Médecine d'Urgences, place du Dr Baylac 31059 Toulouse
<b>TITRE</b>	<b>Analgésie des syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST en pré hospitalier : essai randomisé de non infériorité de l'association MEOPA+paracétamol versus Morphine. Etude SCADOL II.</b>
<b>JUSTIFICATION / CONTEXTE</b>	<p>Lors de la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus décalage du segment ST (SCA ST+), la réalisation d'une antalgie précoce permet de diminuer les effets de l'hyperadrénergie majorant la taille de l'infarctus du myocarde (IDM). Les recommandations préconisent l'utilisation de la morphine en urgence.</p> <p>Afin de réduire l'intensité douloureuse, les recommandations préconisent l'utilisation de la morphine en urgence. Peu d'études étayent ces recommandations de niveau IC. Certaines d'entre elles, expérimentales, ont montré un effet délétère de la morphine sur la fonction myocardique. Une étude clinique observationnelle rétrospective a mis en évidence une morbidité plus importante chez des patients présentant un SCA non ST+ traités par morphine comparativement aux patients non traités par la morphine. Aucune stratégie antalgique n'a été étudiée dans le contexte des SCA ST+.</p> <p>D'autres traitements antalgiques pourraient permettre une analgésie au moins aussi efficace que la morphine pour les patients pris en charge pour un infarctus ST+. Le Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote (MEOPA) est largement utilisé en médecine d'urgence et a des effets secondaires mineurs très rapidement réversibles à l'arrêt de l'inhalation. Utilisé associé au paracétamol, il pourrait être une alternative au moins aussi efficace à l'utilisation de la</p>

	morphine.
<b>OBJECTIFS</b>	<p><b>Principal :</b></p> <p>Evaluer le non infériorité antalgique à 30 minutes de l'association paracétamol intraveineux (IV) + MEOPA à la morphine intraveineuse sur l'analgésie des patients avec un IDM ST+ pris en charge en SMUR quelle que soit la stratégie de reperfusion mise en œuvre (thrombolyse ou angioplastie primaire).</p> <p><b>Secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Estimer et comparer la fréquence des effets indésirables dans les deux groupes de traitement (MEOPA + paracétamol et morphine).</li> <li>b) Décrire la distribution de l'Echelle Numérique (EN) à 30 minutes et à l'arrivée en cardiologie, dans les deux groupes de traitement.</li> <li>c) Estimer les délais d'obtention d'une analgésie efficace, dans les deux groupes de traitement.</li> <li>d) Décrire l'évolution de la fréquence cardiaque, en fonction du traitement et en fonction de la résolution de la douleur.</li> <li>e) Estimer la mortalité à un mois dans les deux groupes de traitement.</li> </ul>
<b>SCHEMA DE LA RECHERCHE</b>	Essai multicentrique, contrôlé, randomisé en clusters en 2 groupes parallèles. Etude de non infériorité de phase IV.
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<p>Patients présentant un SCA ST+ &lt; 12h00 pris en charge en pré hospitalier et une douleur mesurée par l'échelle numérique <math>\geq 4</math>.</p> <p>Patient affilié au régime de la sécurité sociale.</p>
<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<p>Age &lt; 18 ans</p> <p>Défaillance hémodynamique, respiratoire ou neurologique aiguë sévère</p>

	<p>Insuffisance cardiaque : Killip 3 et 4</p> <p>Allergie connue aux morphiniques ou au protoxyde d'azote</p> <p>Patient ayant déjà bénéficié d'une administration de morphine ou de MEOPA avant l'arrivée de l'équipe médicale lors des 4 heures précédant l'intervention préhospitalière</p> <p>Contre-indications au protoxyde d'Azote</p> <p>Patient incapable d'évaluer l'intensité douloureuse selon l'échelle numérique</p> <p>Patient bénéficiant d'un système de protection juridique</p> <p>Femme enceinte</p> <p>Transport hélicoptéré</p>
<p><b>TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE</b></p>	<p>MEOPA + paracétamol IV 1 g <i>versus</i> Morphine titration IV si EN à 4 ou 5 : bolus de 2 mg (1 mg si poids &lt; 60 kg) et si EN ≥ 6 : bolus de 3 mg (2 mg si poids &lt; 60kg) ; puis titration toutes les 5 minutes en fonction de EN.</p>
<p><b>CRITERES DE JUGEMENT</b></p>	<p>Principal : Proportion de patients soulagés avec une intensité de la douleur évaluée par l'échelle numérique <math>\leq 3</math>, à 30 minutes après le début de l'analgésie.</p> <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Survenue d'un effet indésirable, en particulier, une dépression respiratoire, des nausées, des vomissements, une sédation, des vertiges, un prurit.</li> <li>b) Distribution de l'EN à 30 minutes et à l'arrivée en cardiologie : paramètres de tendance centrale (moyenne et médiane), paramètres de dispersion (écart type, intervalle inter-quartiles et valeurs extrêmes), normalité de la distribution.</li> <li>c) Le délai d'obtention d'une analgésie efficace sera défini pour chaque sujet dans l'une des catégories suivantes : [0-5 minutes] ; [5-10 minutes] ; ... ; [25-30 minutes] ; absence d'analgésie efficace à 30 minutes.</li> </ul>

	<p>d) La fréquence cardiaque sera relevée sur le scope toutes les 5 minutes jusqu'à 30 minutes. La fréquence cardiaque moyenne sur l'ensemble des mesures sera calculée pour chaque sujet.</p> <p>e) Statut vital à un mois et le cas échéant cause de décès cardiovasculaire ou non cardiovasculaire.</p>
<b>TAILLE D'ETUDE</b>	684
<b>NOMBRE PREVU DE CENTRES</b>	38 centres
<b>DUREE DE LA RECHERCHE</b>	<p>Durée des inclusions 18 mois</p> <p>Durée de suivi du patient 1 mois</p> <p>Durée totale de la recherche 4 ans</p>
<b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</b>	<p>Critère de jugement principal :</p> <p>Analyse en per protocole puis en intention de traiter, la conclusion de non infériorité n'étant admise que si les deux analyses sont statistiquement significatives. Nous utiliserons la méthode de l'intervalle de confiance de la différence entre les groupes du pourcentage de patients analgésiés à 30 minutes. L'intervalle de confiance sera calculé à l'aide de la méthode de Woolf pondérée. La prise en compte de l'effet cluster se fera grâce à un modèle de type « generalised estimating equation » (GEE).</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires :</p> <p>Le pourcentage d'effets indésirables sera estimé dans chaque groupe de traitement et comparé entre les groupes selon le principe d'une analyse de supériorité Par ailleurs, pour chaque critère de jugement secondaire quantitatif, nous estimerons dans chaque groupe de traitement, les paramètres de tendance centrale (moyenne et médiane) et de dispersion (écart type, intervalle inter-quartiles, valeurs maximale et minimale) et la normalité de la distribution.</p>

<p><b>RETOMBEES ATTENDUES</b></p>	<p>Aucune étude n'a été réalisée dans ce contexte. L'utilisation de la morphine, dans la prise en charge antalgique des SCA ST+, repose sur un consensus d'opinion et n'a pas fait l'objet d'études de haut niveau de preuve. Certaines études expérimentales et observationnelles ont montré des conséquences de l'utilisation de la morphine potentiellement délétères sur la fonction myocardique.</p> <p>Le traitement alternatif par MEOPA plus paracétamol a montré qu'il était réalisable et efficace en préhospitalier. Il permettrait ainsi d'éviter l'utilisation de la morphine. Aucune étude, à ce jour, n'a comparé ces deux traitements antalgiques chez les patients présentant un IDM ST+ et traités en pré hospitalier.</p>
-----------------------------------	--