



HAL
open science

**Intérêt du Pentrox® dans la prise en charge antalgique
pré-hospitalière du militaire parachutiste blessé :
élaboration du protocole de l'essai clinique Pentraumil
chrono© en médecine d'unité**

Antoine Boisgard

► **To cite this version:**

Antoine Boisgard. Intérêt du Pentrox® dans la prise en charge antalgique pré-hospitalière du militaire parachutiste blessé : élaboration du protocole de l'essai clinique Pentraumil chrono© en médecine d'unité. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03460675

HAL Id: dumas-03460675

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03460675v1>

Submitted on 1 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Intérêt du Pentrox[®] dans la prise en charge antalgique pré-hospitalière
du militaire parachutiste blessé : élaboration du protocole
de l'essai clinique Pentraumil chrono[®] en médecine d'unité**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 7 Octobre 2021

Par Monsieur Antoine BOISGARD

Né le 20 novembre 1993 à Beaumont (63)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce – Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GERBEAUX Patrick

Président

Monsieur le Professeur TRAVERS Stéphane

Assesseur

Madame le Professeur MAYET Aurélie

Assesseur

Madame le Docteur RICARD-HIBON Agnès

Assesseur

Monsieur le Docteur VERTU Nicolas

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Intérêt du Pentrox[®] dans la prise en charge antalgique pré-hospitalière
du militaire parachutiste blessé : élaboration du protocole
de l'essai clinique Pentraumil chrono[®] en médecine d'unité**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 7 Octobre 2021

Par Monsieur Antoine BOISGARD

Né le 20 novembre 1993 à Beaumont (63)

Élève de l'École du Val-de-Grâce – Paris

Ancien élève de l'École de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GERBEAUX Patrick

Président

Monsieur le Professeur TRAVERS Stéphane

Assesseur

Madame le Professeur MAYET Aurélie

Assesseur

Madame le Docteur RICARD-HIBON Agnès

Assesseur

Monsieur le Docteur VERTU Nicolas

Directeur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
 DARIEL Anne (MCU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

REMERCIEMENTS



**MINISTÈRE
DES ARMÉES**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



ÉCOLE DU VAL DE GRACE – Paris

A Monsieur le Médecin Général Guillaume PELÉE de SAINT MAURICE

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le Médecin Chef des Services Jean-François GALLET

Directeur-adjoint de l'École du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre du Mérite Maritime

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ALPHONSE LAVERAN



A Madame le Médecin Général Inspecteur Sylvie PEREZ
Médecin-Cheffe de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite

A Monsieur le Médecin Chef des Services Philippe SOCKEEL
Chef du Pôle Formation Enseignement Recherche
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes Académiques

A notre Président de Jury

Monsieur le Professeur Patrick GERBEAUX

Professeur de Médecine d'Urgence

Votre présence ce jour nous honore et nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Soyez assuré de notre profond respect.

A nos Asseseurs

Monsieur le Médecin en Chef Stéphane TRAVERS

Professeur de l'École du Val-de-Grâce
Docteur en Médecine Générale

*Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger la qualité de ce travail.
Nous vous remercions pour votre disponibilité à toute épreuve et de l'intérêt que vous portez
à notre étude. Nous vous témoignons toute notre gratitude et vous prions d'accepter
l'expression de notre profond respect.*

Madame le Médecin en Chef Aurélie MAYET

Professeur de l'École du Val-de-Grâce
Docteur en Santé Publique

*Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury. Nous vous remercions pour votre expertise et votre
disponibilité à évaluer ce travail. Soyez assurée de notre profond respect.*

Madame le Docteur Agnès RICARD-HIBON

Docteur en Médecine d'Urgence
Ex-Présidente de la SFMU

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de l'intérêt que vous portez à notre
travail. Vos travaux ont été source d'inspiration. Soyez assurée de notre profond respect.*

A mon Directeur de thèse

Monsieur le Médecin-Principal Nicolas VERTU

Médecin responsable de la 6^e antenne médicale spécialisée
Docteur en Médecine Générale

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse durant ces trois années. Je vous remercie sincèrement de votre disponibilité, de votre temps et de vos relectures si rapides en tout temps et en tous lieux. Modèle de rigueur et d'excellence, travailler à vos côtés a été extrêmement épanouissant et instructif. Je vous remercie de me donner chaque jour foi en la médecine d'unité. Vous avoir eu comme Maître a été une chance immense et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Soyez assuré de mon profond respect.

A nos interlocuteurs de la DFRI

**Madame le Médecin en Chef Catherine VERRET
Madame Carine MALLE
Madame Solène MARTIN**

*Nous vous remercions pour votre aide et votre temps dans l'élaboration de cette étude.
Soyez assurées de ma profonde gratitude.*

~

Au comité de recherche et innovation de l'HIA Robert-Piqué

Monsieur le Médecin en Chef David TRAN-VAN

*Nous vous remercions pour votre aide et votre expertise précieuse
dans l'élaboration de cette étude. Soyez assuré de mon profond respect.*

~

A ma famille et amis

Mes parents

*Vous m'avez donné ce souffle de vie de voir toujours plus grand. Je vous remercie pour cette
éducation qui m'a conduit à embrasser la carrière de médecin militaire. Je mesure la chance
de pouvoir compter chaque jour sur votre expertise de vie.
Soyez assurés de mon amour le plus profond.*

Ma sœur

*Mélanie, Nous avons pris des chemins différents et tu vas bientôt accueillir la nouvelle
génération. Tu es mon unique petite sœur et c'est maintenant à toi d'inculquer ces valeurs.
Sois assurée de toujours pouvoir compter sur moi.*

Papi et Mamie

*Je suis fier de pouvoir présenter ce travail devant vous.
Merci pour votre sagesse et votre bienveillance. Papi, je te souhaite un bon voyage
vers « ton autre monde », en espérant que tu y trouves la sérénité.*

Papi Pierrot et Mamie Denise

Partis trop tôt, je vous adresse ce travail accompli assurant mon épanouissement.

Aux Sexy Boys and Girls

*Alors déjà un groupe bien soudé, je vous remercie de m'avoir accueilli bras ouvert à mon arrivée à la Boîte. Nos moments durant ces dernières années ont été mémorables.
Soyez assurés de mon amitié sans faille.*

Aux Marseillais

*Faire cet internat avec vous a été source de nouvelles rencontres et d'amitiés naissantes.
Je vous remercie pour votre amitié et votre présence à chaque instant.*

NH

*A la promotion Chavialle,
ESA 2012
ECN 2018*

Courage et abnégation



*"Sur mers et au-delà des mers, pour la Patrie et l'Humanité,
toujours au service des Hommes"*

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

FIGURES 3

TABLEAUX..... 3

ABRÉVIATIONS 4

INTRODUCTION..... 5

I. LE METHOXYFLURANE, HALOGENE AUX MULTIPLES FACETTES..... 10

I.1. Historique, propriétés et pharmacocinétique..... 10

I.2. Du méthoxyflurane au Pentrox® 13

I.2.1. Historique du méthoxyflurane..... 13

I.2.2. Propriétés..... 14

I.2.3. Mode d'emploi 14

I.2.4. Contre-indications et effets secondaires 17

I.2.5. Obtention de l'AMM 17

I.3. Revue de la littérature : efficacité du Pentrox®..... 18

I.3.1. Généralités : le niveau de preuve 18

I.3.2. Études de faible niveau de preuve..... 20

I.3.3. Études de bon niveau de preuve..... 22

II. L'ETUDE PENTRAUMIL CHRONO 25

II.1. Design de l'étude 25

II.2. Population et critères d'éligibilité..... 26

II.3. Consentement 26

II.4. Randomisation..... 27

II.5. Traitements de l'étude..... 28

II.6. Objectifs et critères de jugements 30

II.6.1. Objectif et critère de jugement principal..... 30

II.6.2. Objectifs et critères de jugements secondaires..... 32

II.7. Estimation du nombre de sujets nécessaires 35

II.8. Analyse statistique 37

II.8.1. Analyse du critère de jugement principal 38

II.8.2. Analyse des critères secondaires 38

II.8.3. Analyse intermédiaire..... 40

II.8.4. Analyse en intention de traiter..... 40

III. DISCUSSION 41

CONCLUSION..... 43

RÉFÉRENCES	44
-------------------------	-----------

ANNEXES	52
----------------------	-----------

ANNEXE 1 :	NOTICE D'UTILISATION DE L'INHALATEUR PENTHROX®	53
ANNEXE 2 :	NOTICE D'INFORMATION PENTRAUMIL CHRONO®	55
ANNEXE 3 :	AFFICHAGE D'INFORMATION PENTRAUMIL CHRONO®	60
ANNEXE 4 :	CONSENTEMENT ECRIT DU PATIENT	61
ANNEXE 5 :	NOTICE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A DESTINATION DU PROCHE/SOIGNANT	63
ANNEXE 6 :	CONSENTEMENT A DESTINATION D'UN TIERS	68
ANNEXE 7 :	NOTICE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A LA POURSUITE DE L'ETUDE.....	70
ANNEXE 8 :	CAHIER DE RECUEIL DE DONNEES	77
ANNEXE 9 :	QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION PATIENT.....	79
ANNEXE 10 :	QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION SOIGNANT	80
ANNEXE 11 :	AVIS DU COMITE DE RECHERCHE ET INNOVATION DE L'HIA ROBERT-PIQUE. 81	
ANNEXE 12 :	LETRE D'ACCEPTATION DU PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE PAR LA DFRI . 82	
ANNEXE 13 :	PROTOCOLE SOUMIS AU CPP.....	83
ANNEXE 13 BIS :	COURRIER INTERMEDIAIRE DE LA DEMANDE D'ESSAI CLINIQUE A L'ANSM ..	135
ANNEXE 13 BIS BIS :	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MEDITERRANEE IV.....	137
ANNEXE 14 :	POSTER PRESENTE AU CONGRES DE MEDECINE ET CATASTROPHE	140
ANNEXE 15 :	LETRE A LA REDACTION DANS LA REVUE « MEDECINE ET CATASTROPHE »	141

FIGURES

<i>FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'INFLUX NERVEUX CONSEQUENT A UNE STIMULATION NOCICEPTIVE PERIPHERIQUE.</i>	6
<i>FIGURE 2 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE INITIALE DE LA DOULEUR.....</i>	7
<i>FIGURE 3 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA CONCENTRATION DE LA SUBSTANCE DANS LE SANG (ORDONNEE) EN FONCTION DU TEMPS (ABSCISSE) DE LA VOIE D'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE, INTRAMUSCULAIRE, SOUS-CUTANEE ET ORALE (25).....</i>	9
<i>FIGURE 4 : PEINTURE REPRESENTANT LE DR MORTON PRATIQUANT UNE ANESTHESIE PAR L'ETHER EN 1846 POUR UNE EXTRACTION DENTAIRE.</i>	10
<i>FIGURE 5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MODELE DE MAPLESON SIMULANT LA DISTRIBUTION DES AGENTS HALOGENES INHALES</i>	11
<i>FIGURE 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA FORMULE DU METHOXYFLURANE EN 2 ET 3 DIMENSIONS.</i>	11
<i>FIGURE 7 : PHOTOGRAPHIE DE L'INHALATEUR ANALGIZER PENTHRANE®</i>	13
<i>FIGURE 8 : PHOTOGRAPHIE REPRESENTANT LE PENHALOR® © GEOFFREY KAYE MUSEUM OF ANAESTHETIC HISTORY AVEC SON SCHEMA EXPLICATIF DE SA COMPOSITION INTERIEURE</i>	13
<i>FIGURE 9 : PHOTOGRAPHIE FRONTALE DE L'INHALATEUR PENTHROX® AVEC SON FLACON DE 3ML DE METHOXYFLURANE.</i>	15
<i>FIGURE 10 : OUVERTURE DU FLACON DE METHOXYFLURANE.....</i>	15
<i>FIGURE 11 : IMPREGNATION DU COTON CONTENU DANS L'AUTO-INHALATEUR.....</i>	15
<i>FIGURE 12 : FIXATION INHALATEUR AU POIGNET.....</i>	16
<i>FIGURE 13 : SCHEMA SYNTHETISANT LE DEROULEMENT DE L'ETUDE PENTRAUMIL CHRONO.....</i>	29
<i>FIGURE 14 : REPRESENTATION DE L'ECHELLE VISUEL ANALOGIQUE (EVA).....</i>	31
<i>FIGURE 15 : ÉCHELLE DE LIKERT A 5 POINTS.....</i>	35

TABLEAUX

<i>TABEAU 1 : TABLEAU DE SYNTHESE DE LA CONCORDANCE ENTRE NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE ET GRADE DE RECOMMANDATION.</i>	19
<i>TABEAU 2 : RECAPITULATIF DES DIFFERENTS TESTS STATISTIQUES EN FONCTION DU TYPE DE VARIABLE.....</i>	37

ABRÉVIATIONS

- APHP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
- ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
- BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
- CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
- CPP	Comité de Protection des Personnes
- DCSSA	Direction Centrale du Service de Santé des Armées
- DFRI	Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation
- EVA	Échelle visuelle analogique
- HIA	Hôpital d'Instruction des Armées
- IASP	International Association for the Study of Pain
- IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
- MEOPA	Mélange Équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
- NRS	Numeric Rating Scale
- OMS	Organisation Mondiale de la Santé
- PID	Pain Intensity Difference
- PRC	Projet de Recherche Clinique
- RIPH	Recherche Interventionnelle impliquant la Personne Humaine
- SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
- SFMU	Société Française de Médecine d'Urgence
- SMR	Service Médical Rendu
- SPID	Summed Pain Intensity Difference
- TEP	Tomographie par Émission de Positons
- VAS	Voies Aériennes Supérieures
- VMP	Visite Médicale Périodique
- VVP	Voie Veineuse Périphérique

INTRODUCTION

La douleur est un symptôme subjectif propre à chacun. Les stoïciens de l'époque gréco-romaine incitaient à l'endurer car « la douleur n'est pas un mal. Si tel était le cas, il serait impossible de s'en désintéresser, de la mépriser et finalement de la surmonter » (1). Dès l'Antiquité, la douleur chronique est différenciée de la douleur aiguë. Si la douleur chronique est due à un dérèglement de constitution entre chaud, froid, humide et sec, la douleur aiguë est vive et provoquée par une intervention extérieure telle que le piquant ou le tranchant. L'adoucissement de la douleur ne se fera qu'au retrait de cet objet. Les interprétations historiennes rapportent que la douleur est un sentiment que chacun peut éprouver et n'est pas réservée seulement aux mortels comme en témoigne la douleur qu'Aphrodite a éprouvée lorsque sa main fut transpercée par la lance de Diomède lors de la bataille de Troyes.

La douleur est définie par l'Association Internationale de l'Étude de la Douleur (IASP) comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes ». Elle est influencée par de nombreux facteurs extrinsèques parmi lesquels la perception de l'environnement par le sujet, son propre vécu, son état affectif ou émotionnel (2). Elle constitue un système d'alarme qui protège l'organisme d'un stimulus néfaste extérieur. Elle déclenche des réactions dont la finalité est de lutter contre la cause et d'en diminuer les conséquences.

Le cheminement neurologique de l'influx douloureux varie en fonction du type de douleur. Il existe en effet la douleur aiguë ou nociceptive, la douleur chronique, la douleur neuropathique, la douleur neurogène (exemple d'un membre amputé), la douleur inflammatoire et enfin la douleur fonctionnelle.

La douleur aiguë fait intervenir des nocicepteurs qui sont des récepteurs cutanés à la douleur. De façon succincte, la sensation de douleur débute par la stimulation de deux types de nocicepteurs : A- δ et C. Renforcée par des médiateurs au niveau du site lésionnel, elle est ensuite transmise, via deux types de fibres A- δ et C situés dans le neurone sensitif, à la corne postérieure de la moelle épinière. Un relai entre deux neurones s'effectue à cet endroit. Il implique de nombreuses réactions neurochimiques libérant des neurotransmetteurs de la douleur (substance P, somatostatine...). C'est la cible de multiples antalgiques, dont la morphine. Le stimulus douloureux gagne ensuite le cortex thalamique par les fibres

ascendantes. (2). Il est alors traité au niveau cérébral pour aboutir à un potentiel d'action moteur permettant de faire contracter un muscle (exemple : retirer sa main du stimulus douloureux).

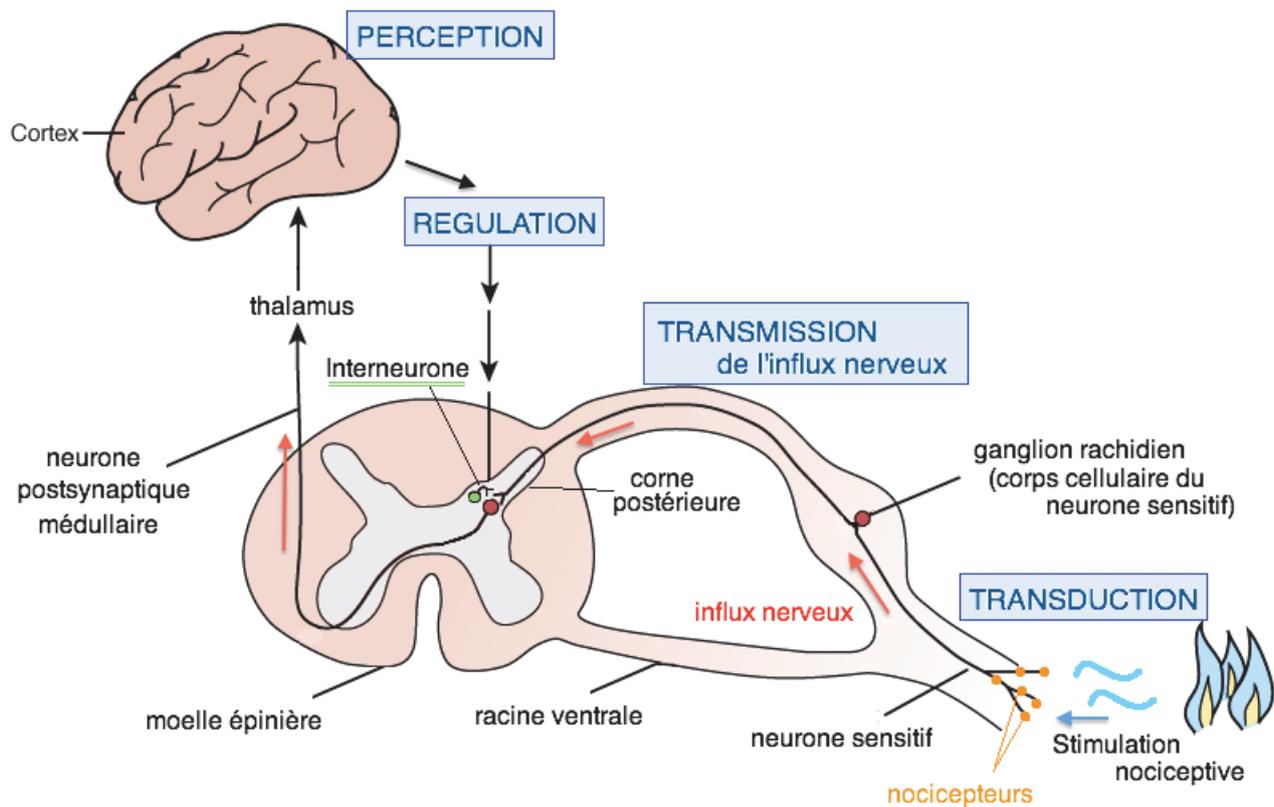


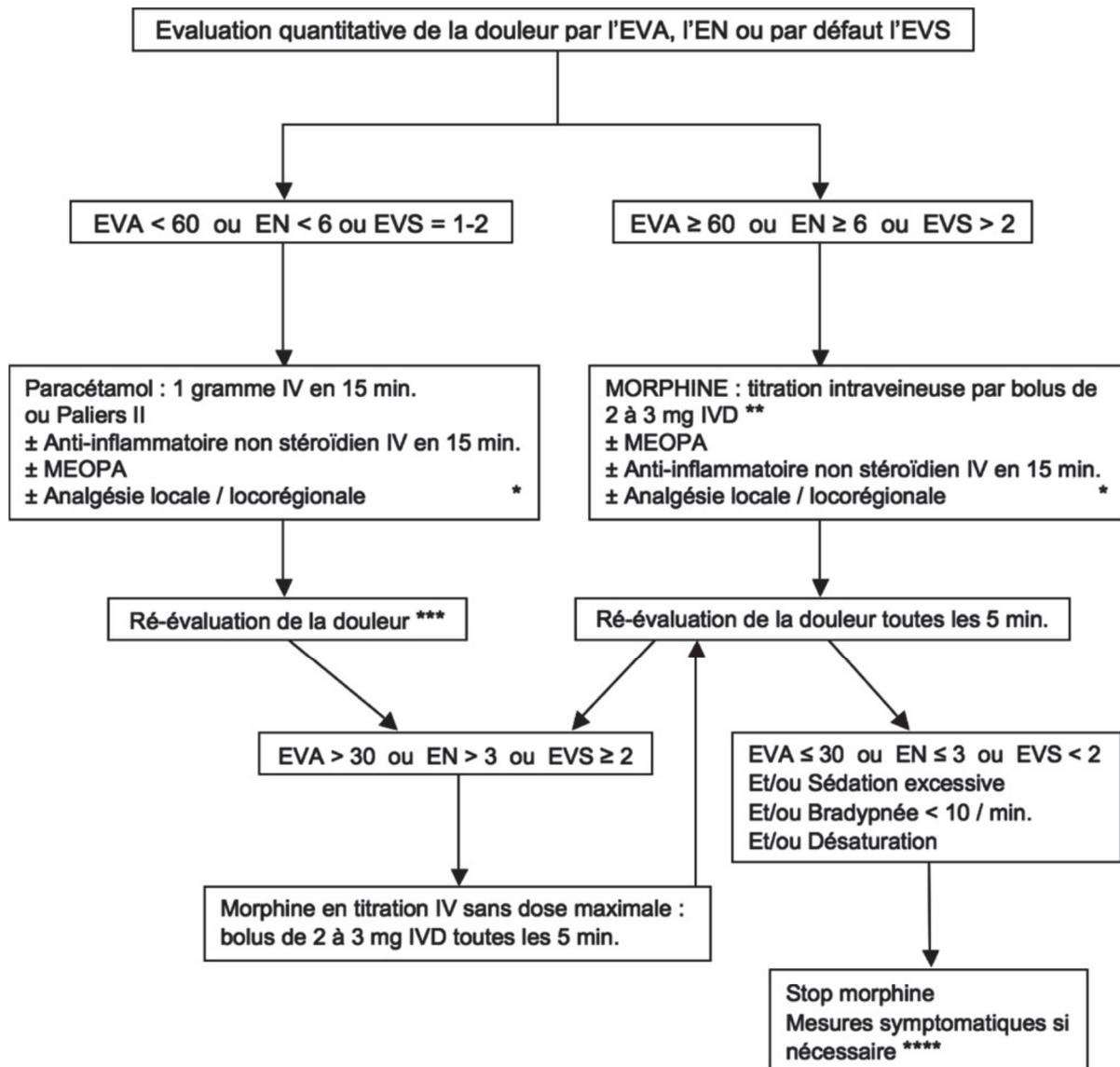
Figure 1 : Représentation schématique de l'influx nerveux consécutif à une stimulation nociceptive périphérique.

©<https://recap-ide.blogspot.com/2014/11/la-douleur-physiologie.html>

La douleur est la principale plainte des patients se présentant aux urgences (3–5). Son recueil, son évaluation et son contrôle sont des points clés de la prise en charge médicale initiale. En effet, la douleur entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Elle favorise les événements cardiovasculaires comme l'ischémie et les dysrythmies (6). Son bon contrôle permettrait de diminuer l'anxiété et, par diminution de la fréquence respiratoire, une meilleure oxygénation (7,8).

Cependant, dans les services d'accueil des urgences, environ 50% des patients ne seraient pas suffisamment soulagés (9–12). Les principales études réalisées sur ce sujet montrent clairement que lorsqu'ils reçoivent un traitement antalgique, parfois plusieurs heures après leur arrivée, 30% des patients ne sont pas satisfaits de son efficacité (13). Cet échec, qualifié d'oligo-analgésie (« oligo » vient du grec signifiant « peu »), est tout d'abord causé par une mauvaise évaluation de la douleur, puis par un mauvais choix d'antalgique dans l'arsenal thérapeutique disponible (11,14).

Partant de ce postulat, la mise en place d'un protocole antalgique a été jugée indispensable dans une circulaire de la direction des affaires juridiques de l'APHP (15). Celui-ci repose sur une formation des personnels soignants à l'application de protocoles de soins visant à la prise en charge de la douleur tel que celui représenté en Figure 2.



* Respect des contre-indications respectives de chaque molécule et/ou technique.

** Dose de charge de morphine possible sous couvert d'une présence médicale permanente et prolongée : bolus initial de 0,05 à 0,10 mg/kg IVD à adapter selon l'âge et le terrain du patient.

*** Délai de ré-évaluation de la douleur en fonction du type d'antalgique administré.

**** Stimulation et/ou assistance ventilatoire et/ou Naloxone IV.

Figure 2 : Représentation schématique de la prise en charge thérapeutique initiale de la douleur. Recommandation SFAR, SFMU 1999, 2010 (16).

Selon les recommandations conjointes actuelles de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) et la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) (16), la prise en charge antalgique repose sur différentes molécules, réparties selon trois paliers clairement définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- Palier 1 : regroupe tous les antalgiques recommandés pour une douleur faible c'est-à-dire pour une échelle visuelle analogique (EVA) d'évaluation de la douleur ≤ 39 mm (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, mélange équimolaire en oxygène et protoxyde d'azote (MEOPA)),
- Palier 2 : regroupe tous les antalgiques recommandés pour une douleur modérée avec EVA compris entre 40 et 59 mm (codéine, tramadol, nalbuphine),
- Palier 3 : regroupe tous les antalgiques recommandés pour une douleur sévère avec EVA supérieure ou égale à 60 mm (opioïdes).

Les opioïdes, essentiellement représentés par la morphine, sont recommandés pour la prise en charge analgésique de premier recours des douleurs sévères (EVA ≥ 60 mm).

Ce sont des agonistes forts des récepteurs μ . Ceux-ci sont situés au niveau du relai neuronal de la corne dorsale de la moelle épinière. Les opioïdes vont ainsi se fixer sur ces récepteurs, empêchant la propagation de l'influx nerveux.

L'administration de morphine dans le cadre de l'urgence se fait généralement par voie intraveineuse par l'injection itérative de boli avec dose de charge initiale de 0,05mg/kg à 0,10mg/kg puis de 2-3mg toutes les 5 minutes jusqu'à sédation de la douleur (obtention d'une EVA ≤ 30 mm) ou apparition d'effets secondaires.

Plusieurs études se sont attachées à étudier la pharmacocinétique de la morphine. Ainsi, les premiers effets antalgiques de la morphine intra-veineuse apparaîtraient dès 5 minutes après injection (17) et le délai de soulagement (temps pour atteindre une EVA ≤ 30 mm) se situerait aux environs de 15 ± 13 min (18). Il apparaît aussi que la dose moyenne de soulagement serait de 12 ± 7 mg.

Les effets secondaires de la morphine sont nombreux, les plus fréquents étant l'apparition de somnolence, confusion, nausées, vomissements, sédation et d'une dépression respiratoire (©Vidal), pouvant mener à des pauses respiratoires, nécessitant le monitoring cardiaque et respiratoire durant leur utilisation et jusqu'à 24h après leur arrêt. (19) On observe aussi parfois des augmentations de la pression intra-crânienne ou des rétentions aiguës d'urines.

La voie intra-veineuse est le gold standard de la voie d'administration d'urgence. Grâce à une biodisponibilité évidente de 100%, elle permet une action plus rapide du médicament injecté. Si cette voie d'abord est facilement obtenue dans les services d'accueil des urgences, sa mise en place peut être difficile en pré-hospitalier où la prise en charge du blessé peut se faire dans des environnements hostiles, exigus (20). Par ailleurs, l'abord intravasculaire garde un risque infectieux à prendre en compte.

D'autres voies d'administration sont disponibles (sous-cutanée, intramusculaire, intra-rectale, intranasale, intra-osseuse) avec bien souvent une biodisponibilité inférieure celle obtenue par la voie veineuse (17,21–23) ou se révélant alors plus invasives (24).

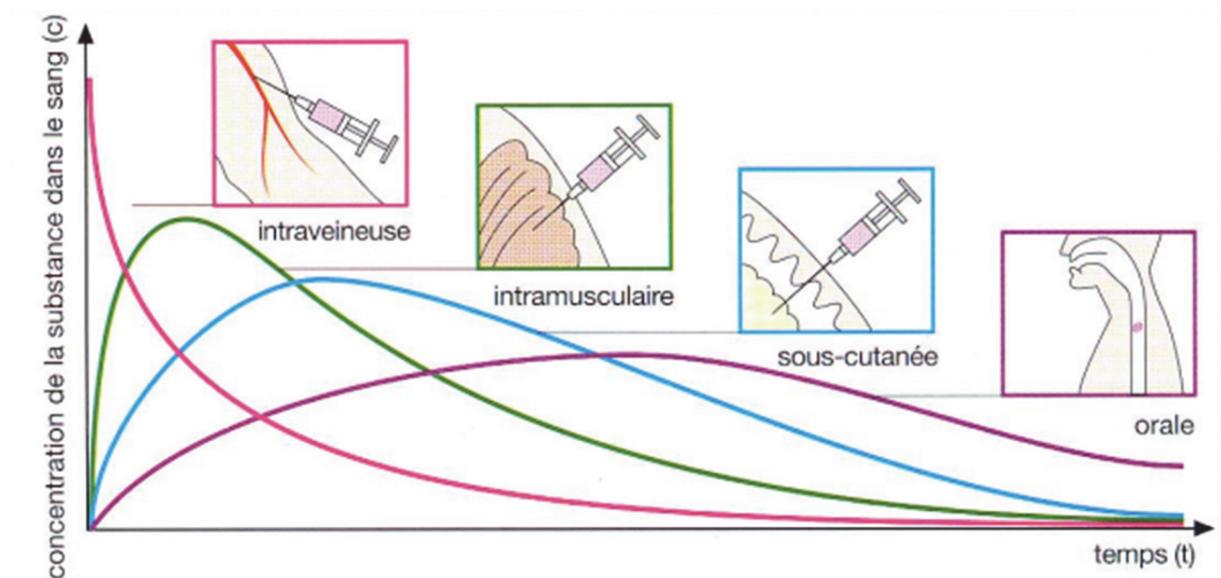


Figure 3 : Représentation schématique de la concentration de la substance dans le sang (ordonnée) en fonction du temps (abscisse) de la voie d'administration intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et orale (25).

Par exemple, le temps relatif des premiers effets de la morphine, correspondant à 80% de sa concentration systémique, est de 6 minutes après un bolus intra-veineux, 20 minutes en intramusculaire et 37 minutes par administration orale (26).

Une autre voie permettant l'utilisation rapide de médicaments antalgiques est la voie inhalée. La distribution du médicament va dépendre de sa taille. Plus le principe actif utilisé va être petit, plus celui-ci va pénétrer loin dans l'arbre bronchique. Il va alors jouir des plus de 100m² de surface alvéolaire disponible (équivalent à un terrain de tennis) afin d'assurer une excellente diffusion systémique (27,28). Ainsi, une équipe américaine a retrouvé des concentrations sanguine similaires en morphine en comparant une administration intraveineuse et inhalée chez 15 volontaires sains (29).

Cette voie d'abord est principalement utilisée en anesthésie pour l'administration des gaz de sédation. En contexte d'urgence, elle est bien connue pour l'utilisation des aérosols ou mélanges de gaz tels que le MEOPA (Kalinox®). Plus récemment, le Pentrox®, permettant l'auto-inhalation de méthoxyflurane dans le traitement des douleurs modérées à sévères, est venu renforcer l'arsenal thérapeutique des personnels de santé.

I. LE METHOXYFLURANE, HALOGENE AUX MULTIPLES FACETTES

I.1. Historique, propriétés et pharmacocinétique

Historiquement, la première utilisation des vapeurs anesthésiques fût rapportée avec de l'éther par le dentiste américain William Thomas Green Morton en 1846 aux États-Unis pour une extraction dentaire (30) et par le Dr Vanderhagen à Lille en 1847 pour une amputation de membre. La même année, alors anesthésiée avec du chloroforme, la Reine Victoria d'Édimbourg donne naissance à son fils le Prince Léopold (31).

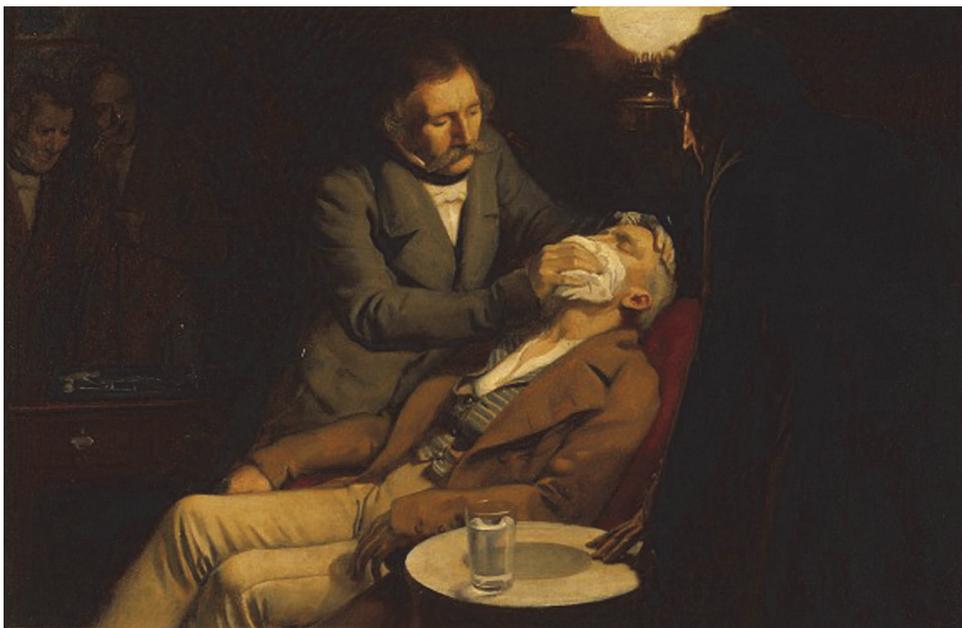


Figure 4 : Peinture représentant le Dr Morton pratiquant une anesthésie par l'éther en 1846 pour une extraction dentaire. ©Ernest Board, Public domain, via Wikimedia Commons

Les anesthésiques halogénés sont des hydrocarbures dont certaines parties de la molécule ont été substituées par un atome halogène (bromure, chlore ou fluor). Parmi ses agents, nous pouvons citer l'halothane et l'enflurane pour les plus anciens et dépassés aujourd'hui par l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane.

En prenant l'exemple de l'induction anesthésique, l'agent halogéné inhalé doit parvenir des poumons au cerveau. Sa diffusion systémique est conditionnée par la ventilation alvéolaire et la solubilité de l'agent. La distribution se fait ensuite via la circulation sanguine. La pharmacocinétique des agents halogénés est comparée par Mapleson (32) à un transfert entre trois compartiments : les viscères, les muscles et le tissu graisseux. Ces transferts dépendent de trois facteurs que sont la pression partielle en gaz, le coefficient de solubilité de l'agent et le débit sanguin.

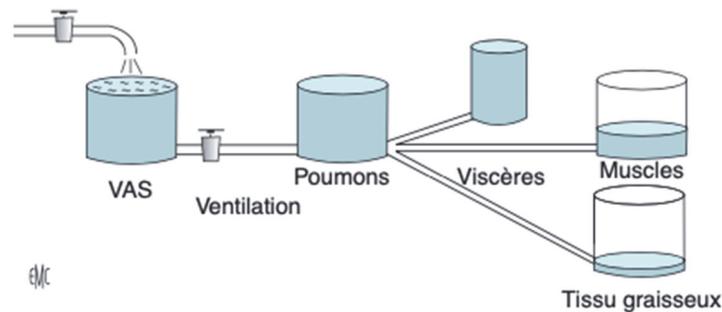


Figure 5 : Représentation schématique du modèle de Mapleson simulant la distribution des agents halogénés inhalés (32). VAS = voies aériennes supérieures.

Les mécanismes d'action des anesthésiques inhalés ne sont pas encore parfaitement élucidés. Les anesthésiques associeraient des effets médullaires et supra-médullaires avec inhibition de la transmission de l'influx nerveux post-synaptique des voies somesthésiques et motrices en potentialisant l'activité GABAergique (qui a pour fonction de diminuer l'activité nerveuse des neurones sur lequel il se fixe)(33). Après anesthésie générale par anesthésiques halogénés de volontaires sains, une modélisation par tomographie par émission de positons (TEP) et imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis de montrer une suppression de l'activité de la région cortico-thalamique, du thalamus et de la formation réticulée (34). L'inhibition de ces zones est connue pour entraîner une perte de connaissance et une inconscience.

Le méthoxyflurane est un hydrocarbure fluoré de la famille des halogénés dont la formule est 2,2-dichloro-1,1- difluoro-1-méthoxyéthane ou C₃H₄Cl₂F₂O.

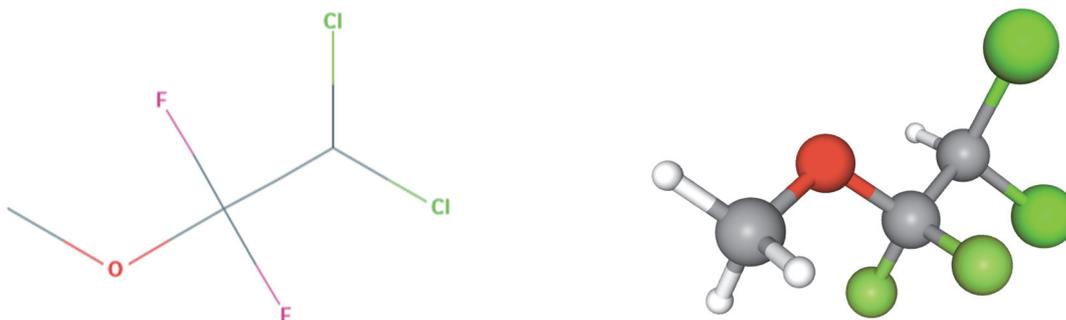


Figure 6 : Représentation schématique de la formule du méthoxyflurane en 2 et 3 dimensions. ©PubChem (35)

Identifié en 1956, il se présente sous la forme d'un liquide transparent avec une odeur fruitée particulière. Il est stable à la lumière, volatile à température ambiante et est non inflammable (36).

Il possède un coefficient de partage élevé entre eau et gaz expliquant un transfert alvéolo capillaire quasi immédiat à chaque cycle respiratoire. Sa haute solubilité dans le tissu adipeux explique son stockage prolongé et un relargage sanguin possible à faibles doses les jours qui suivent son utilisation (0,1% à 48h) (37).

Environ 40% du produit est éliminé par voie respiratoire sous forme inchangée au cours de la respiration. Le reste est métabolisé par le foie par déchloration et O-méthylation. Ses métabolites sont alors éliminés par le rein.

Le méthoxyflurane est un halogéné possédant des propriétés anesthésiques à hautes doses et analgésiques à faibles doses (38–40).

Son mécanisme d'action n'est pas entièrement connu (41). Il semblerait qu'il agisse au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière en inhibant les récepteurs NMDA normalement stimulés par le glutamate (mécanisme également décrit pour la kétamine) (42). La deuxième action se ferait au niveau du système nerveux central en agissant sur la concentration de la substance P et la β endorphine au niveau présynaptique (43).

Son utilisation a démarré au début des années 1960 en anesthésie sous le nom de Penthrane[®] commercialisé par les laboratoires Abbott. Malheureusement, des études publiées dès la fin des années 1960 viennent ternir la réputation du méthoxyflurane. Sa métabolisation en fluorure inorganique et en acide oxalique lui procure une néphrotoxicité importante dose-dépendante en post-opératoire (44,45). A dose anesthésique, ils provoquent ainsi une polyurie, une hypernatrémie, une déshydratation avec augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine. Ces effets adverses, confirmés par plusieurs études (44,46), ont mené à son retrait du marché américain des anesthésiques en 1975.

Cependant, pendant sa période d'utilisation courante, des propriétés analgésiques en post-opératoires ont été découverts (39,40), le démarquant des autres halogénés.

I.2. Du méthoxyflurane au Pentrox®

I.2.1. Historique du méthoxyflurane

Ces effets particulièrement intéressants ont entraîné en 1968 le développement et la commercialisation d'un dérivé aux États-Unis sous le nom d'Analgizer Penthrane® (les laboratoires Abbott). Il se présentait sous la forme d'un inhalateur plastique dans lequel on versait 15mL de méthoxyflurane liquide et était utilisé en auto-administration par le patient lors du travail de l'accouchement ou encore des interventions chirurgicales courtes. Par l'inhalation de 0,5 à 0,8% du produit, le laboratoire annonçait une efficacité pendant 2h d'utilisation intermittente (47).



Figure 7 : Photographie de l'inhalateur Analgizer Penthrane® composé de l'inhalateur plastique de couleur blanche avec sa dragonne. ©WoodLibraryMuseum of Anesthesiology

Pour des raisons ergonomiques et d'utilisation par le malade, le design a été modifié en 1971 par Haltano et al (48) pour le Penhalor® en métal avec un masque facial d'application.

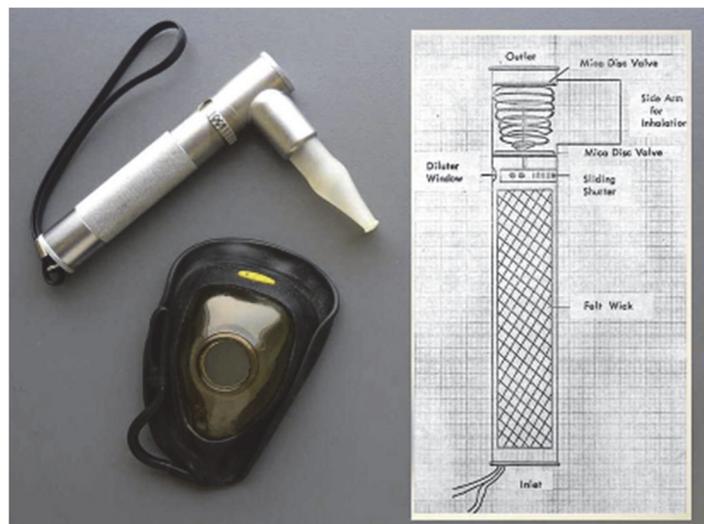


Figure 8 : Photographie représentant le Penhalor® ©Geoffrey Kaye Museum of Anaesthetic History avec son schéma explicatif de sa composition intérieure ©the Canadian Journal of Anesthesia.

La réadaptation suivante du dispositif est celle que nous connaissons aujourd'hui avec un inhalateur vert en plastique surnommé « green whistle » (sifflet vert). Il a servi dès 1975 dans les ambulances australiennes et néo-zélandaises avant les AMM respectives en 1993 et 2001. Il est employé pour l'antalgie pré-hospitalière et également pour l'antalgie procédurale au cours des gestes invasifs douloureux tels que les pansements des brûlés, le travail des parturientes, les biopsies de prostate et les coloscopies (37,49) à la dose de 3mL, soit 5 fois moins que le Penthrane® ou le Penhalor®.

1.2.2. Propriétés

L'efficacité du Pentrox® est rapide du fait de sa voie d'administration inhalée avec des premiers effets en moins d'1 minute (soit 6 à 10 inhalations) et un pic d'efficacité en 15 minutes (30,38). La durée d'action est de 30 minutes si la prise est continue et peut aller jusqu'à plus d'1h par prise intermittente. La quantité de méthoxyflurane inhalée est de l'ordre de 0,1 à 0,2% et de 0,2 à 0,4% lorsque l'orifice diffuseur est fermé à l'aide de l'index (50,51). Sous la forme d'un auto-inhalateur avec sa dragonne, l'administration est titrée par le patient lui-même. Il libère ainsi les soignants pour d'autres tâches, permet de surseoir à la pose d'une voie veineuse périphérique en urgence, diminuant ainsi les effets indésirables liés à leur installation (douleur du patient, inconfort du cathéter, accident d'exposition au sang par le soignant, manipulation d'aiguilles...) ou encore le risque infectieux. La surveillance de la tolérance cardiaque et respiratoire n'est pas nécessaire.

1.2.3. Mode d'emploi

Le Pentrox® se compose :

- D'un inhalateur vert d'une taille de 15 cm à usage unique avec sa dragonne
- D'un flacon unique de 3 mL de méthoxyflurane sous forme liquide
- D'une chambre de charbon actif attenante à l'inhalateur



Figure 9 : Photographie frontale de l'inhalateur Penthrox® avec son flacon de 3 mL de méthoxyflurane. Copyright© 2020 Mundipharma International Limited. All rights reserved (52).

Son utilisation est simple et ne nécessite que peu de préparations. Il est tout d'abord nécessaire de vérifier que la chambre de charbon actif soit bien attachée à l'inhalateur. Elle permet d'éviter la diffusion de plus de 86% du gaz méthoxyflurane dans l'air ambiant (37) et ainsi une contamination iatrogène.

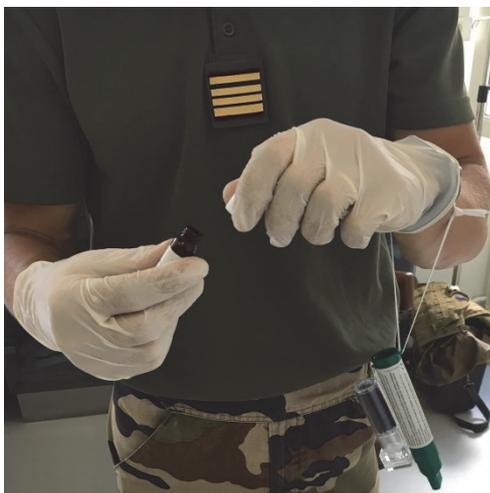


Figure 10 : Ouverture du flacon de méthoxyflurane. ©N. VERTU



Figure 11 : Imprégnation du coton contenu dans l'auto-inhalateur. ©N. VERTU

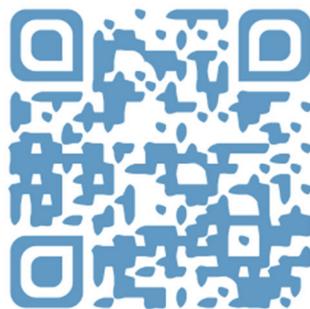
Après avoir dévissé le flacon de méthoxyflurane à l'aide de la base de l'inhalateur, il faut le verser lentement dans cette même base inclinée à 45° afin d'en imprégner la mousse qui recouvre l'intérieur de l'inhalateur. Le patient met la dragonne autour du poignet et commence à respirer au travers de l'embout buccal.



Figure 12 : Fixation inhalateur au poignet ©N. VERTU

Les premières inhalations doivent être prudentes et légères du fait d'une sensation désagréable décrite due au parfum très fruité du gaz qui vient au contact du pharynx (53). Si un effet antalgique plus puissant est nécessaire, le patient peut obstruer, à l'aide de l'index, l'orifice diffuseur situé au-dessus de la chambre de charbon. Lorsque l'effet désiré est atteint, le patient peut arrêter les inhalations transitoirement et reprendre au gré de son ressenti. L'intégralité de la notice d'utilisation est disponible en ANNEXE 1.

Une démonstration est également disponible en suivant ce lien QR code (52) :



1.2.4. Contre-indications et effets secondaires

Ses contre-indications sont peu nombreuses, principalement dues à sa voie d'élimination ou son mode d'emploi. Le Pentrox est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au méthoxyflurane ou à un autre anesthésique fluoré (halothane, enflurane, sévoflurane, isoflurane, desflurane). Comme vu précédemment, le méthoxyflurane possède une néphrotoxicité et une hépatotoxicité à haute dose (dose anesthésique) dus à sa voie de métabolisation et d'élimination ce qui contre indique naturellement son emploi en anesthésie et chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Un antécédent personnel ou familial d'hyperthermie contre-indique aussi l'utilisation des tous les anesthésiques inhalés. L'hyperthermie maligne est une maladie génétique des muscles squelettiques provoquant une réponse hyper-métabolique (relargage de calcium) lors de l'exposition à tous les anesthésiques inhalés (54,55) (sauf le protoxyde d'azote) et certains curares dépolarisants (succinylcholine, Célocurine[®], suxamethonium). L'emploi de l'inhalateur Pentrox[®] se fait par le patient lui-même. Par conséquent, il doit être pleinement conscient et cliniquement stable (normocarde, normotendu).

Sur le plan des effets secondaires, une sensation vertigineuse et une somnolence sont fréquemment décrits (38,56). Euphorie, neuropathie sensitive, céphalées, amnésie, toux, goût désagréable en bouche, sécheresse buccale viennent au deuxième plan. (41)

A dose analgésique, il n'y a pas d'insuffisance rénale ou hépatique rapportées (57,58). Un maximum de 2 flacons est recommandé par jour (soit 6 mL) et 5 flacons par semaine (59).

1.2.5. Obtention de l'AMM

Il aura fallu attendre 2014 pour que la première étude de bon niveau de preuve soit conduite en Angleterre. Cette étude prospective, randomisée, multicentrique, contrôlée en double aveugle s'est attachée à comparer l'administration de Pentrox[®] à un placebo chez des patients présentant un traumatisme mineur aux urgences. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du méthoxyflurane versus placebo. Le critère de jugement principal était le changement du score de l'EVA entre la valeur initiale et toutes les 5 minutes jusqu'à 20 minutes.

Le méthoxyflurane a montré une supériorité significative versus le placebo ($p < 0,0001$). Le début des premiers effets est apparu au cours des dix premières inhalations pour 84,6% des patients du groupe méthoxyflurane versus 51% des patients du groupe placebo. Le temps

médian de soulagement était de 4 minutes pour le groupe méthoxyflurane versus 10 minutes pour le groupe placebo. À la suite de cette étude, l'AMM française et européenne a été délivrée en juin 2016 pour la prise en charge des douleurs traumatiques modérées à sévères avec un SMR modéré et un ASMR faible devant l'absence de comparaison à d'autres antalgiques.

Depuis lors, le Pentrox[®] est disponible dans le catalogue du Service de Santé des Armées et est utilisé dans la prise en charge des blessés traumatiques dans certaines antennes médicales, dans les sacs médecins du Bataillon des Marins Pompiers de Marseille ou encore en protocole antalgique par les infirmiers d'accueil et d'orientation aux portes des urgences de l'Hôpital Percy (Clamart), Laveran (Marseille) et Robert Picqué (Bordeaux).

1.3. Revue de la littérature : efficacité du Pentrox[®]

1.3.1. Généralités : le niveau de preuve

Une classification générale du niveau de preuve des études scientifiques est proposée et s'appuie sur trois éléments : le niveau de preuve des études, l'évidence scientifique et le grade des recommandations (60).

Le niveau de preuve d'une étude est caractérisé par sa capacité à répondre à une question posée. Elle prend en compte le sujet, la population, les critères de jugements, l'adéquation du protocole à la question posée, la présence ou non de biais ou encore la puissance de l'étude liée à la taille de l'échantillon.

Il y a trois niveaux de preuve :

- Fort niveau de preuve (niveau 1) : le protocole est adapté pour répondre à la question posée, il y a peu de biais, l'analyse scientifique est adaptée et la puissance est suffisante. Ce sont les essais randomisés de fortes puissances sans biais majeurs les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés ou encore les analyses de décision basées sur des études bien menées.
- Niveau de preuve intermédiaire (niveau 2) : le protocole est adapté mais la puissance est faible ou l'étude comporte des biais majeurs. Ce sont les essais comparatifs randomisés de faibles puissances, les essais comparatifs non randomisés bien menés, les études de cohorte.
- Faible niveau de preuve (niveau 3 et 4) : toutes les autres études. Ce sont les études cas témoins, les études comparatives comportant des biais importants, les études rétrospectives, les séries de cas, les études descriptives.

L'évidence scientifique s'appuie sur la synthèse des résultats d'un nombre d'études sélectionnées en fonction des données de la littérature sur le sujet, le niveau de preuve des études disponibles et la cohérence de leurs résultats.

Enfin, en fonction des données de la littérature et de l'avis des professionnels, les recommandations sont proposées selon trois grades : le grade A représente le niveau de preuve 1, le grade B représente le niveau de preuve 2 et le grade C représente le niveau de preuve 3 et 4.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoin 	<p>C</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p>Faible niveau de preuve scientifique</p>

Tableau 1 : Tableau de synthèse de la concordance entre niveau de preuve scientifique et grade de recommandation.

Avant son AMM européenne, aucune étude de bon niveau de preuve ne s'était attachée à comparer le Penthrox[®] aux autres antalgiques utilisés dans le cadre de l'urgence (50).

1.3.2. Études de faible niveau de preuve.

Comme décrit précédemment, l'inhalateur de méthoxyflurane est utilisé depuis plus de 40 ans en Australie et c'est près de 5 millions d'inhalateurs qui ont été utilisés à ce jour (38,61). Une étude rétrospective australienne a comparé, en 2010, le méthoxyflurane avec le fentanyl intra-nasal dans le cadre de douleurs d'origine viscérales (hors AMM en France). Le délai d'action observé était plus rapide avec le méthoxyflurane dans les premières minutes mais l'antalgie ensuite significativement plus efficace à l'arrivée à l'hôpital avec le fentanyl intra-nasal (62). Les auteurs précisent que l'étude a été conduite avec l'ancien modèle d'inhalateur de méthoxyflurane au travers duquel de l'oxygène était administré. Cela peut avoir comme effet d'augmenter l'évaporation du gaz antalgique et ainsi de diminuer la dose reçue par le patient.

En 2011, une équipe australienne a comparé le méthoxyflurane au MEOPA en terme de sédation lors de l'extraction de dents de sagesse via une étude en crossover (63). Le MEOPA est un gaz antalgique inhalé qui est utilisé depuis de nombreuses années dans les services des urgences pour l'analgésie procédurale. Comme le méthoxyflurane, la somnolence est l'un de ces principaux effets secondaires.

Cette étude a montré une sédation significativement moins profonde à la 15^e minutes dans le groupe méthoxyflurane en utilisant l'échelle de Ramsay ($p < 0,05$) mais l'ensemble de la comparaison n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux produits. Les auteurs expliquent cette différence par une préférence des patients à l'auto-inhalation du méthoxyflurane ce qui leur permet de réguler leur somnolence et l'antalgie alors que l'administration du protoxyde d'azote est continue. L'odeur fruitée caractéristique ne les dérange pas, tant que les premières inhalations sont prises doucement.

A Singapour en 2014, une équipe a comparé l'efficacité du méthoxyflurane versus 50 mg de tramadol intramusculaire sur des patients présentant une blessure hyperalgique avec une EVA initiale ≥ 30 mm en pré-hospitalier (64). Avec un total de 369 patients, l'étude a montré une supériorité significative du méthoxyflurane comparé au tramadol intramusculaire dès la 5^e minute avec une réduction moyenne de 20 mm d'EVA versus 10 points ($p < 0,001$) ainsi que le taux de patients avec une baisse de 30 mm ou plus de l'EVA initiale. Le temps d'administration de l'inhalateur était aussi significativement plus faible. En utilisant l'échelle de satisfaction de Likert, les soignants décrivaient une satisfaction significativement plus grande pour le méthoxyflurane en termes de facilité d'administration, de rapidité des premiers effets sur la

douleur et sur le conditionnement. Du côté patient, l'étude a révélé des scores significativement plus élevés sur la satisfaction en termes d'efficacité de soulagement de la douleur et d'acceptation du nouveau produit.

En décembre 2017, une étude anglaise se basant sur une revue de la littérature a tenté de comparer Pentrox[®] et MEOPA en se basant sur deux essais cliniques de bon niveau de preuve. Les auteurs ont conclu à l'absence de différence significative en terme de délai d'antalgie entre le protoxyde d'azote et le méthoxyflurane inhalé (65). Néanmoins les auteurs discutent d'une meilleure ergonomie du méthoxyflurane avec son inhalateur facilement transportable et attachable autour du poignet du patient. Il faut également souligner qu'avec une concentration de moitié en oxygène, le MEOPA ne peut être transporté dans des endroits à risque de combustion.

Une première étude de cas après l'autorisation du méthoxyflurane sur le marché européen a été réalisée en 2018 en Angleterre et Irlande sur des patients présentant une blessure traumatique hyperalgique en pré-hospitalier (66). L'étude a révélé que l'utilisation précoce d'un inhalateur de méthoxyflurane est efficace sur la douleur dès la première minute d'après l'analyse du score sur l'échelle de l'EVA avec une réduction de plus de 50 mm. Dans 60% des cas, l'administration seule de méthoxyflurane est suffisante sans relais par un autre antalgique jusqu'à l'arrivée aux urgences. Les auteurs concluent que ce gaz pourrait être utilisé en première intention comme seul antalgique pour des patients présentant une douleur traumatique sévère ou dans l'attente de la pose d'une voie veineuse périphérique.

En 2019, une étude française conduite hors AMM a comparé le méthoxyflurane et le MEOPA, de façon rétrospective, lors de la réfection pansements de patients brûlés présentant une EVA ≥ 40 . Avec une réduction de 24,7 mm contre 15,3 mm, le méthoxyflurane montre son efficacité face au MEOPA malgré son manque de significativité dans la comparaison de la douleur à l'instauration du traitement ($p < 0,08$) (67). Néanmoins, l'étude montre que les patients sont significativement moins douloureux à l'arrêt du traitement dans le groupe méthoxyflurane que dans le groupe MEOPA (-40 versus -20, $p < 0,001$).

1.3.3. Études de bon niveau de preuve

L'étude PenASAP (Penthrox in Addition to Standard Analgesic Practice) (68) a été réalisée en 2019. C'est un essai clinique français, multicentrique, randomisé, contrôlé, en double-aveugle, évaluant le délai de soulagement, défini par une réduction d'au moins 30 mm de l'EVA initiale, de 351 patients se présentant aux urgences avec une douleur d'origine traumatique modérée (EVA 40-59) à sévères (EVA 60-100) en comparant l'association du Pentrox[®] avec les antalgiques classiques versus un placebo avec les antalgiques classiques. Les résultats nous décrivent une médiane du temps de soulagement relativement inférieure pour une douleur modérée ($p < 0,419$) et significativement pour une douleur sévère ($p < 0,001$). La variation de l'EVA par rapport au score initial est également supérieure au placebo ($p < 0,01$). On y observe également des scores de satisfaction significativement plus élevés dans le groupe Pentrox[®].

Dans la même année en Italie, l'étude MEDITA (Méthoxyflurane in Emergency Department in Italy) (69), étude prospective, randomisée, contrôlée, ouverte et multicentrique a été conduite. Avec un effectif de 274 patients présentant un traumatisme de membre, elle a permis de comparer la prise en charge antalgique par méthoxyflurane inhalé aux principaux antalgiques intraveineux recommandés selon le score NRS (paliers 1 à 3). Tout groupe confondu, le méthoxyflurane a montré une baisse significative du score NRS dans les premières 10 minutes d'administration ($p < 0,001$), sa non-infériorité à partir de la 3^e minute et sa supériorité à partir de la 5^e minute. Le temps médian de soulagement de la douleur est inférieur dans le groupe méthoxyflurane versus les antalgiques classiques (9 minutes pour le groupe méthoxyflurane versus 15 minutes). L'analyse du sous-groupe « douleur sévère » ($\text{NRS} \geq 7$) comparant le méthoxyflurane à la morphine intraveineuse a démontré une réduction significative du score NRS dans les 10 premières minutes (-5,54 points $p = 0,029$) (70). De façon similaire aux autres études, les scores de satisfaction sont meilleurs dans le groupe méthoxyflurane. Cette étude a mis en avant que le temps de pose d'une voie d'abord veineuse influençait le délai de soulagement de la douleur du blessé traumatisé et participait à la supériorité du méthoxyflurane pour le groupe des douleurs sévères.

InMEDIATE (Inhalado Metoxifluorano: alivio del Dolor en pacientes Adultos con Trauma en España), étude similaire, randomisée, contrôlée, ouverte, en groupes parallèles a été réalisée en Espagne (71) en 2019. Avec 305 patients, elle a comparé le méthoxyflurane avec les antalgiques usuels utilisés aux urgences, mesurant l'évolution du score de l'NRS dans les 20 premières minutes ainsi que le temps de soulagement annoncé par le patient. Elle met en

évidence une efficacité supérieure significative du méthoxyflurane, en termes de temps médian des premiers effets antalgiques (3,17 minutes versus 10 minutes), de délai avant premier effet (3,17 minutes versus 10 minutes), de pic de soulagement (20 minutes versus 30 minutes) et enfin du délai d'amélioration du score NRS de 2 points ou plus (5 minutes versus 15 minutes), que l'intensité de la douleur initiale soit modérée ou sévère. L'étude montre un temps plus faible passé aux urgences dans le groupe méthoxyflurane. De façon superposable, les soignants et les patients décrivent le méthoxyflurane comme plus satisfaisant en termes d'efficacité, de confort et de sécurité de traitement.

Une méta-analyse regroupant les résultats de ces quatre études européennes a été réalisée en 2021 (68,71–74). Elle montre l'efficacité du traitement par méthoxyflurane en termes de délai d'antalgie aux urgences en comparaison avec un traitement standard \pm placebo ($p < 0,0001$). Ce traitement inhalé apparaît également être supérieur à tous les autres antalgiques entre la 5^e et la 30^e minute de prise en charge, et y compris les opioïdes qui ne montrent leur supériorité seulement qu'à la 30^e minute. A la 20^e minute de prise en charge, environ 50% des patients traités par méthoxyflurane ont une EVA < 30 mm, considéré comme un marqueur de soulagement de la douleur, alors qu'on n'en observe à peine 30% dans le groupe traité par analgésie standard. Le temps médian pour une réduction de $>30\%$ du score de douleur initial est de 10 minutes dans le groupe méthoxyflurane et 20 minutes dans le groupe analgésie standard.

En 2021, un essai australien randomisé, multicentrique, contrôlé en double aveugle, a comparé l'ajout de méthoxyflurane inhalé (groupe traitement) versus placebo (groupe contrôle) chez des hommes recevant déjà une anesthésie locale par lidocaïne injectée et devant subir une biopsie de prostate écho-guidée (75). L'essai a inclus 211 hommes et avait pour objectif primaire de déterminer si l'ajout de méthoxyflurane au traitement local améliorait la douleur à 15 minutes de l'intervention. Avec un score NRS de 2,51 pour le groupe méthoxyflurane + anesthésie locale et 2,82 pour le groupe contrôle ($p=0,18$), le méthoxyflurane n'a pas démontré de différence des scores de douleur à 15 minutes de la biopsie de prostate. L'analyse des objectifs secondaires évoque un meilleur confort et une meilleure adhésion au protocole dans le groupe traitement.

L'essai ouvert RAMPED (Rapid Administration of Methoxyflurane to Patients in the Emergency Department) a été conduit dans un centre en Australie en 2021. Il avait pour but d'évaluer l'efficacité du méthoxyflurane (groupe traitement) versus le protocole antalgique standard (groupe contrôle) chez des patients présentant une douleur de toute origine

(traumatique, viscérale...) soit avec un score NRS ≥ 8 . L'objectif principal de cette étude était de mesurer la proportion de patient présentant une baisse de $\geq 50\%$ de leur score de douleur initial au bout de 30min d'antalgie. Avec une population de 120 patients, la différence entre les deux groupes n'a pas été significative, l'objectif principal ayant été atteint pour 6 patients dans le groupe traitement et 3 patients dans le groupe contrôle ($p=0,49$).

En 2021, une méta-analyse chinoise (56) regroupant les neuf principales études de bon niveau de preuve (58,68–71,73,74,76,77) a été conduite afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du méthoxyflurane par rapport aux antalgiques couramment utilisés pour traiter les douleurs d'origine traumatique. Son objectif principal était de décrire l'évolution du score de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge en recueillant le score à 0, 3, 5, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes. Cette étude a montré que le méthoxyflurane est statistiquement et significativement plus efficace que le traitement standard mais pas assez pour en traduire une conséquence clinique. Les auteurs temporisent néanmoins en justifiant que cette méta-analyse inclus peu d'études et que ces dernières comportent des biais importants. Cela a même conduit à supprimer l'étude PenASAP de l'analyse de sensibilité car l'échantillon était trop grand par rapport aux autres études, l'analgésie standard avait été utilisée dans les deux groupes à l'étude et les auteurs avaient déclaré un conflit d'intérêt. De plus, le méthoxyflurane est indiqué en Europe pour l'antalgie des douleurs traumatiques, or, une étude de cette méta-analyse inclus des patients présentant des douleurs de toutes origines (76). Les résultats doivent donc être analysés avec précaution et d'autres essais cliniques sont nécessaires.

Les études sur le méthoxyflurane se multiplient ainsi en Europe depuis la parution de l'AMM. Cependant, de nombreuses parts d'ombre persistent sur les bénéfices de son utilisation en milieu pré hospitalier chez des patients hyperalgiques.

Ainsi en 2018, une étude de terrain sur trois cas a été réalisée par des médecins de la 1^{ère} chefferie du service de santé des armées, mettant en avant les bénéfices de l'antalgie par méthoxyflurane dans la prise en charge initiale de parachutiste blessé sur zone de saut (78). Son administration a en-effet permis un contrôle plus rapide de la douleur avec une diminution moyenne de 30 à 40 points de l'EVA initiale dans les 20 premières minutes. Ce gain de temps a rendu possible une évacuation plus rapide de la zone d'accident et a réduit le temps d'accès à une structure de soins. L'antalgie primaire par l'inhalateur de méthoxyflurane a contribué en une désescalade antalgique et la sauvegarde de l'utilisation d'opiacés ou apparentés.

Cette expérience de terrain a alors mené à une réflexion bien plus profonde.

II. L'ETUDE PENTRAUMIL CHRONO

A l'heure actuelle, même si des résultats en sous-groupes paraissent intéressants, aucune étude pré-hospitalière ne compare le Pentrox® au protocole antalgique standard chez des patients présentant une EVA ≥ 60 mm. De même, la cinétique précise du soulagement de la douleur dans les premières minutes à la suite de l'utilisation du méthoxyflurane n'est pas assez bien décrite, la plupart des études existant proposant des relevés d'EVA espacés de 5 minutes ne permettant que des comparaisons peu précises. Or cette donnée intéresse les urgentistes pour la prise en charge rapide d'un blessé hyperalgique, notamment en pré-hospitalier où chaque minute passée sur le lieu d'intervention retarde le transport aux urgences.

Par son efficacité prouvée versus placebo, les quelques études ayant pu démontrer sa supériorité, son ergonomie, sa facilité d'utilisation et la possibilité d'auto-titration par le patient, le Pentrox® promet d'être un outil indispensable dans l'arsenal thérapeutique de l'urgentiste.

Ces différents constats ont fait naître l'étude Pentraumil chrono® qui a pour objectif de comparer l'antalgie initiale par Pentrox® en addition à une antalgie standard si nécessaire versus l'antalgie standard seule chez des militaires présentant une blessure hyperalgique à la suite d'un saut en parachute.

II.1. Design de l'étude

L'étude PenTrauMil chrono® est l'acronyme de « PENTrox dans la prise en charge antalgique de la blessure TRAUMatique du MILitaire ». Financée par le Service de Santé des Armées, elle visera à évaluer l'efficacité et la tolérance du Pentrox® associé si besoin au protocole antalgique standard, en comparaison avec l'analgésie standard seule dans une population de militaires présentant une blessure hyperalgique sur zone de saut. Ce sera un essai clinique pragmatique, aussi appelé pratique, car il s'attardera à évaluer l'intérêt du traitement à l'épreuve dans les conditions réelles de son utilisation et les ressources utilisées pour parvenir à l'objectif. L'étude sera ouverte, prospective afin d'évaluer le traitement en temps réel et multicentrique (conduite dans 6 centres en France) afin d'avoir un potentiel de recrutement plus vite et plus large. La durée d'inclusion est fixée à 3 ans.

II.2. Population et critères d'éligibilité

Cette étude sera réalisée sur une population majeure de militaires parachutistes d'active ou réservistes de l'Armée de Terre, Armée de l'Air et Marine Nationale, victimes d'un traumatisme hyperalgique (avec un score de douleur initiale sur l'échelle EVA ≥ 60 mm) non grave (ne présentant pas d'instabilité hémodynamique clinique ni de traumatisme crânien grave), à la suite d'un saut en parachute à ouverture automatique ou retardée.

Avant d'obtenir son brevet de parachutisme militaire, le soldat doit systématiquement et obligatoirement passer une visite médicale lors de laquelle le médecin militaire s'assure d'une santé compatible avec l'exercice du parachutisme. La liste des contre-indications médicales est fixée par l'instruction ministérielle relative à la pratique du parachutisme militaire (79). Une fois le brevet obtenu, le militaire parachutiste bénéficie d'un suivi médical particulier puisqu'il est tenu de faire une visite médicale périodique d'aptitude (VMP) tous les ans, alors qu'elle n'est obligatoire que tous les deux ans pour la plupart des militaires. Cette visite annuelle est l'occasion de faire un point sur l'aptitude au saut en parachute. La plupart des contre-indications au Pentrox[®] ou à la morphine citées en introduction en termes de comorbidités antérieures représentent des critères d'inaptitude médicale stricte au parachutisme en milieu militaire et ne concerne donc pas la population éligible à l'étude. Le militaire ne sera pas inclus s'il a pris un antalgique ou anti-inflammatoire dans les 5 heures ou du Pentrox[®] dans les 4 semaines précédant son traumatisme. Il ne pourra pas participer à l'étude s'il est déjà inclus dans un autre essai.

II.3. Consentement

L'un des points essentiels de la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de catégorie 1 est le recueil, par écrit, du consentement éclairé du patient. Une information claire, loyale et appropriée doit systématiquement être faite par l'investigateur du centre avant toute inclusion. Le patient a le droit à la réflexion avant de donner son consentement.

Dans notre étude la douleur engendrée par la blessure imposera une réaction extrêmement rapide du personnel soignant. Elle altérera de plus très certainement la bonne compréhension et le jugement du patient. Afin de respecter l'obligation de consentement, nous avons choisi de diffuser préalablement et systématiquement à l'ensemble des populations susceptibles de participer aux séances de saut les informations concernant l'objectif de l'étude, la méthodologie, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles liés au protocole

expérimental. Ainsi, la remise d'une notice écrite (ANNEXE 2) sera réalisée lors des visites médicales périodiques (VMP) obligatoires chaque année pour tout militaire parachutiste. De plus, un affichage dans les locaux communs des enceintes militaires (ANNEXE 3) sera mis en place dès ouverture de centre. Les militaires pourront alors demander un entretien avec l'investigateur pour recevoir des informations supplémentaires.

Le jour de l'intervention, dans la mesure du possible, l'investigateur tentera d'obtenir le consentement écrit du blessé sur zone de saut (ANNEXE 4). Si la signature immédiate n'est pas possible (gravité de la blessure, impossibilité de tenir le stylo, niveau de douleur entravant les capacités de discernement), un consentement d'urgence sera signé par un proche ou par un soignant indépendant de l'étude après avoir reçu une information de l'étude par l'investigateur (ANNEXE 5 et 6). Dès que l'état de santé du patient le permettra, un consentement de poursuite de l'étude sera signé (ANNEXE 7).

II.4. Randomisation

La randomisation est un procédé utilisé dans les essais cliniques et consiste en l'attribution aléatoire d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche. Le but est de constituer des groupes avec une répartition homogène des participants, permettant ainsi de diminuer le biais de sélection, erreur systématique présente lorsque les groupes de l'étude ne sont pas comparables.

La liste de randomisation sera stratifiée par centre, avec un taux de 1 pour 1, c'est à dire que la répartition des patients dans chaque centre sera homogène. Ainsi, les deux bras seront représentés de la même manière dans chaque centre afin de diminuer le biais « effet centre », c'est à dire la différence entre les centres. La liste de randomisation sera conservée par le biostatisticien de la Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation du SSA (DFRI) déléguée par la DCSSA.

La randomisation sera réalisée le plus tard possible après le recueil de tous les critères d'inclusion, d'aucun critère de non-inclusion et la signature du consentement, afin d'éviter les perdus de vue ou le retrait du consentement après l'inclusion. L'assignation secrète à un groupe (bras) se découvrira à l'ouverture d'une enveloppe cachetée, préalablement préparée par le promoteur, la Direction Centrale du Service de Santé des Armées (DCSSA), avec attribution du numéro d'inclusion. Dans un bras, le patient bénéficiera d'une antalgie initiale par Pentrox®

suivi d'un traitement antalgique standard (en accord avec le protocole en vigueur) selon le score de douleur recueilli après la pose d'un abord veineux périphérique. Dans l'autre bras, le patient recevra le traitement antalgique standard.

Ces critères sont gage de qualité pour une essai clinique puisqu'ils augmentent la validité interne de l'étude (limitation des biais).

II.5. Traitements de l'étude

Une fois la randomisation réalisée et l'inclusion du patient faite, le soignant découvrira le bras assigné au patient et commencera alors le traitement.

Dans le bras Pentrox[®] + antalgie standard (groupe expérimental), le soignant versera la totalité du flacon de méthoxyflurane dans la base de l'inhalateur Pentrox[®] et le donnera au parachutiste blessé qui commencera son auto-inhalation. Le patient sera ensuite déséquipé de son parachute et de son treillis puis scopé afin de recueillir la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène. Le soignant posera un abord veineux afin de pouvoir administrer les antalgiques standards recommandés dans la prise en charge de la douleur (pour les douleurs dont l'EVA \geq 60 mm, la SFAR et la SFMU recommandent l'utilisation de morphine intra-veineuse (16) par titration initiée par un bolus de 0,05 à 0,1 mg/kg puis par 2-3 mg (selon le gabarit du patient) toutes les 5 minutes jusqu'à sédation de la douleur.). La VVP alors posée, un nouveau recueil de l'EVA permettra au clinicien de choisir le meilleur traitement approprié (pas d'utilisation systématique de morphine si douleur suffisamment soulagée par Pentrox[®]).

Dans le bras antalgie standard (groupe contrôle), le soignant pratique la même prise en charge initiale sans Pentrox[®] (déséquipement, pose de voie veineuse périphérique, antalgie intra-veineuse), calquée sur sa prise en charge habituellement réalisée.

La première version du protocole d'étude avait pour but de comparer le Pentrox[®] seul versus la titration en morphine intra-veineuse. Une titration en morphine intra-veineuse de secours était prévue pour le bras Pentrox[®] au cas où l'EVA aurait toujours été supérieure à 60 mm après la pose de la voie veineuse périphérique. Le Pentrox[®] et la morphine auraient été les deux seuls antalgiques évalués dans l'étude. Or, l'expérience de terrain nous montre que les

opioïdes ne sont souvent pas utilisés seuls mais en association avec des co-analgiques comme le paracétamol, les AINS, voire dans certains cas la kétamine ou l'hypnovel en cas de sédation vigile nécessaire à une manœuvre de réduction par exemple. Nous avons trouvé plus éthique et moins à risque de biais de les inclure dans le protocole en modifiant le bras « morphine » par le bras « analgésie standard » qui apparaît plus cohérent avec la réalité.

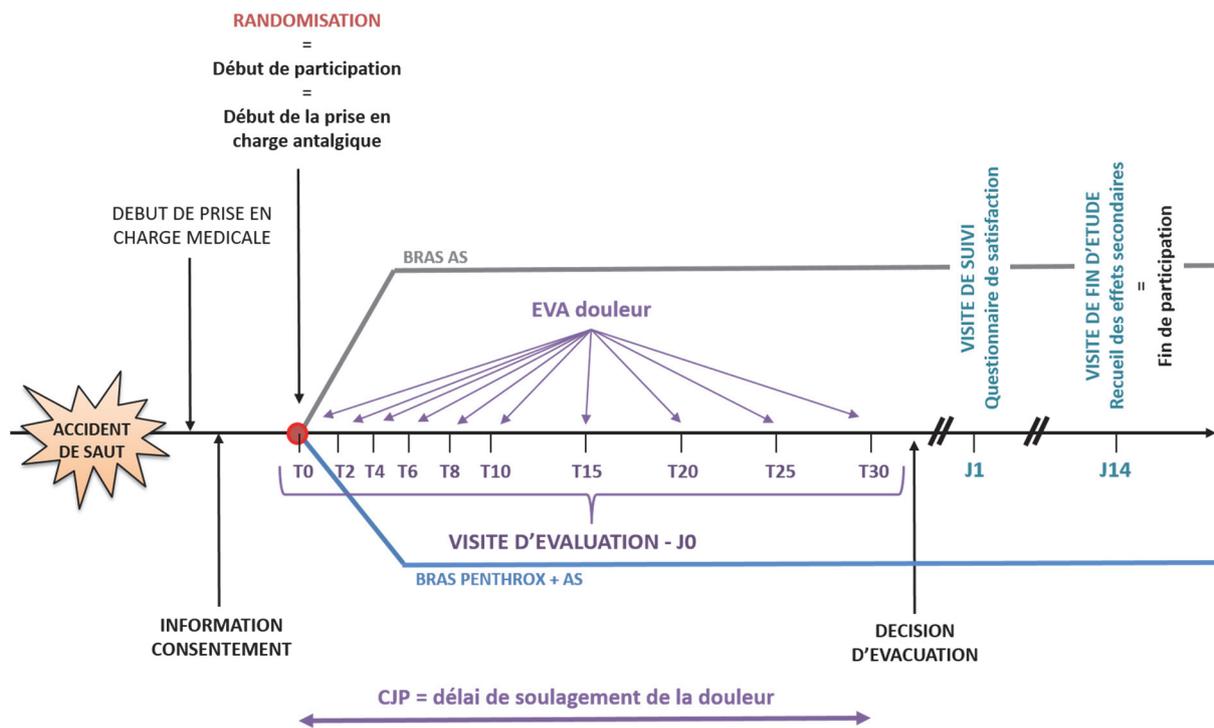


Figure 13 : Schéma synthétisant le déroulement de l'étude Pentraamil chrono. AS = analgésie standard. T = temps. J = jour CJP = critère de jugement principal.

II.6. Objectifs et critères de jugements

II.6.1. Objectif et critère de jugement principal

Dans la prise en charge d'un patient présentant une blessure hyperalgique isolée le contrôle de la douleur est non seulement un devoir éthique mais conditionne le bon déroulement de la prise en charge globale du patient. Comme objectif principal de l'étude, il nous a donc paru naturel de démontrer la supériorité du Pentrox[®] associé à un protocole d'analgésie standard (Pentrox[®] + AS) versus le protocole analgésique standard seul (AS) sur le délai de soulagement de la douleur dans une population de militaires précédemment décrite.

La douleur est un critère subjectif propre à chacun mais peut néanmoins se mesurer de façon standardisée. Le choix de l'échelle de douleur ne fait pas consensus (80). Il en existe principalement deux adaptées aux essais cliniques qui ont la même sensibilité et peuvent être renseignées par le patient lui-même.

L'échelle Numeric Rating Scale (NRS) peut être recueillie verbalement ou de façon écrite. Elle comporte 11 points quottés de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale). Une revue systématique de littérature montre que c'est l'échelle la plus utilisée en pré-hospitalier car elle apparaît plus facile à utiliser et comprendre pour les patients (14).

L'Échelle Visuelle Analogique (EVA ou visual analogue scale (VAS)) est largement utilisée au sein des services d'accueil des urgences et conventionnels (80–83). Elle se présente sous la forme d'une règle de 10 cm graduée en millimètre ou 0 est une absence de douleur et 100mm est une douleur maximum inimaginable.

Pour cette étude, nous avons choisi d'utiliser l'EVA. Son emploi dans l'étude permettra une meilleure comparaison avec les autres études de bon niveau de preuve utilisant la même échelle (58,68) et sera facilement convertible pour être comparée à l'échelle NRS. Le score sera mesuré à la prise en charge initiale, à 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes et sera reporté dans le cahier de recueil de données (ANNEXE 8).

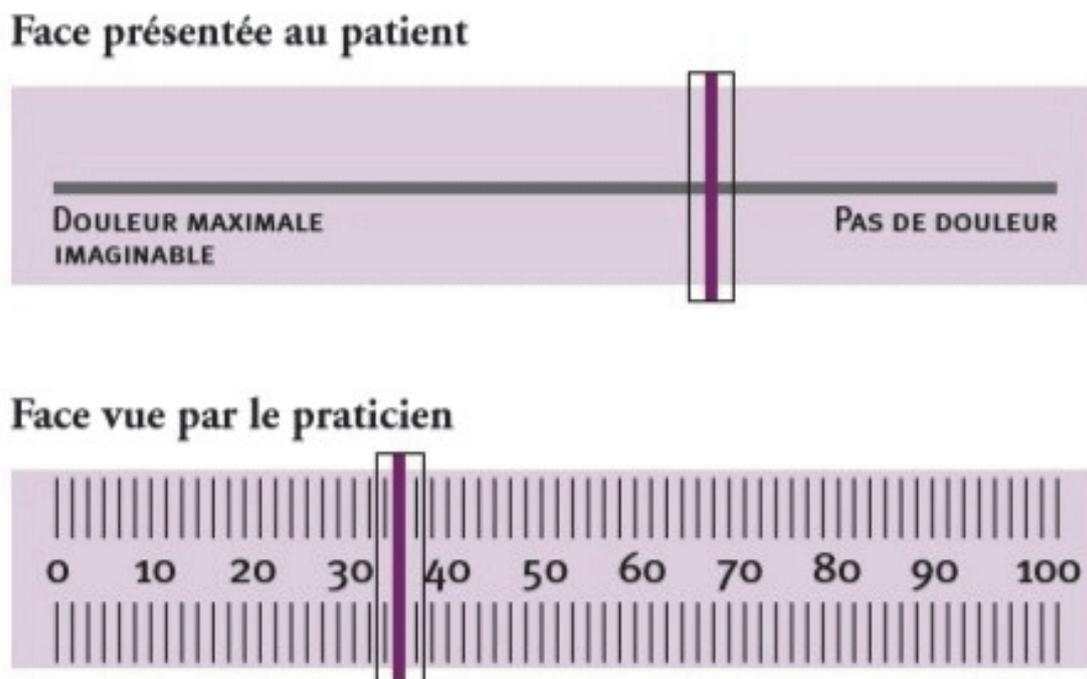


Figure 14 : Représentation de l'échelle visuel analogique (EVA) graduée de 0 à 100mm avec une face vue par le patient et une phase vue par le praticien.

Afin de fixer le critère de jugement principal qui nous renseignera sur le succès ou l'échec du traitement à l'épreuve, il faut définir ce qu'est l'antalgie. Le Larousse nous enseigne que l'antalgie est « l'abolition ou l'atténuation sélective de la douleur ». Les études menées sur le score de douleur à définir pour l'antalgie montrent que pour ressentir les premiers effets cliniques de l'antalgie, il faut observer une baisse de 1,3 à 1,5 millimètres sur l'échelle EVA (81,84,85). La perception de l'antalgie efficace pourrait également se définir comme le moment où le patient estime ne plus avoir besoin d'antalgiques. La mesure de cette variable n'est possible que pour un antalgique dont le mécanisme d'action est court afin que le patient ait la conscience du soulagement de la douleur. Se contenter seulement des premiers effets antalgiques n'est cliniquement pas intéressant et peu éthique lors de la prise en charge d'un blessé hyperalgique. Les décisions de nouveaux traitements doivent être basés sur des changements cliniques importants (86). Deux études cliniques réalisées par Farrar (87,88) ont montré qu'un pourcentage de réduction de 33% de l'intensité de la douleur initiale peut être considéré comme cliniquement satisfaisant. De plus, en pré-hospitalier, la perte de 30 points d'EVA au cours d'une prise en charge est un premier objectif à atteindre (87). De ces faits, le critère de jugement principal a été défini comme le délai nécessaire à la perte de 30 millimètres sur l'échelle EVA au cours des 30 premières minutes de prise en charge.

II.6.2. Objectifs et critères de jugements secondaires

Nous avons défini précédemment l'antalgie efficace qui correspond donc à la perte de 30 mm sur l'échelle EVA par rapport à la valeur recueillie avant tout traitement antalgique. Il nous a paru intéressant d'évaluer le délai pour obtenir un soulagement, défini par un score EVA en dessous de 30mm correspondant aux recommandation SFAR/SFMU de l'utilisation de la morphine en milieu hospitalier. Le premier objectif secondaire permet donc de comparer ce délai entre les deux bras de traitement (le Pentrox + analgésie standard versus analgésie standard seule) à partir de la randomisation et jusqu'à un score < 30 mm. Nous nous servirons du même recueil de l'EVA à 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 et 30 minutes.

Dans le deuxième objectif secondaire, nous voulons comparer la réduction globale de la douleur au cours des 30 premières minutes entre les deux bras de l'étude en nous intéressant à la différence entre le score maximum ressenti par le patient (ce score peut être au début de la prise en charge ou pendant les soins et par exemple à la mobilisation du patient) et le score minimum. Les outils de jugement seront la différence relative et absolue de l'intensité de la douleur (Pain Intensity Difference, PID), la différence moyenne d'intensité de la douleur (Summed Pain Intensity Difference, SPID), et la proportion de patient atteignant un SPID d'au moins 33% (%SPID33).

De façon complémentaire, le troisième objectif secondaire décrira et comparera l'évolution du score de la douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge entre le bras Pentrox + antalgiques standard et le bras antalgiques standard seuls.

La douleur à la suite d'un traumatisme est aiguë, inattendue et immobilise le plus souvent la personne qui y est confrontée. En médecine militaire, l'idée d'une prise en charge et d'un transport rapide est primordiale pour s'extraire d'une zone hostile et avoir accès rapidement à une structure médicale adaptée. Puisque la douleur aiguë n'est qu'un symptôme, l'ambiance pré-hospitalière peut mimer cette situation où il semble nécessaire de soulager le patient rapidement afin de pouvoir le transporter vers une structure hospitalière adéquate et ainsi traiter l'étiologie de sa blessure. Plusieurs études ont démontré que faire du contrôle de la douleur une priorité permettrait de réduire les doses d'antalgiques utilisées et le temps de soulagement de la douleur serait plus court (6,89). Ce gain de temps permettrait une diminution du délai d'évacuation, une arrivée plus rapide vers une structure hospitalière menant à une prise en charge étiologique plus rapide. Par son mécanisme d'action, sa rapidité de mise en œuvre et

l'absence de nécessité d'un abord veineux d'urgence, le Pentrox[®] a des atouts pour ce gain de temps. Une étude rétrospective de grande ampleur (> 50 000 cas) a montré que la différence de temps de soins pré-hospitalier était en faveur du méthoxyflurane par rapport à la morphine intraveineuse (28 minutes versus 37 minutes) (90).

Ainsi, le quatrième objectif secondaire permettra de comparer le délai avant la décision d'évacuation des patients entre les deux bras en comparant le délai entre la randomisation et la décision d'évacuation de la zone de saut. Le temps T_e de la décision d'évacuation sera à renseigner dans le cahier de recueil de données (ANNEXE 8).

Un nouveau médicament est efficace dans sa globalité s'il est accepté et toléré par le patient. Peu d'effets secondaires ont été observés dans les précédentes études réalisées avec le méthoxyflurane (56,58,68,71,76). L'interrogation de la base de pharmacovigilance de 1971 à 2021 reporte 21 cas d'effets indésirables (10 cas dans la classe d'âge de notre population éligible) pouvant être mis en relation avec l'utilisation du Pentrox[®] en Australie et Nouvelle-Zélande (91) et 174 cas en Europe (77 cas dans la classe d'âge cible) (92). La néphrotoxicité liée à son utilisation antérieure en tant qu'anesthésique n'est plus retrouvée maintenant que son dosage a été fortement diminué dans son utilisation comme antalgique (58). L'analgésie par méthoxyflurane inhalé n'a pas rapporté d'effets cardio-vasculaires ou respiratoires cliniquement significatifs (93).

Le cinquième objectif secondaire visera alors à comparer la tolérance entre les deux bras de traitement en décrivant le nombre et le type d'effets indésirables, qu'ils soient attendus ou inattendus, graves ou non, suspectés comme directement liés au traitement médicamenteux administré entre le début du traitement (la randomisation) et la fin de l'étude (14^e jours après l'intervention). Le recueil des données post-intervention sera réalisé par l'investigateur du centre par contact téléphonique. Il sera demandé au patient de rester vigilant quant aux symptômes pouvant apparaître dans les 14 jours suivant la prise en charge initiale.

Dans la prise en charge de la douleur pour une EVA ≥ 60 , la SFAR et la SFMU recommandent l'emploi des opioïdes (palier 3) (16). La morphine est la drogue la plus utilisée dans ces conditions. Les habitudes de chaque praticien peuvent l'amener en utiliser d'autres comme le fentanyl, le sulfentanyl ou des co-antalgiques comme la kétamine, l'hypnovel. Le principal effet secondaire de ces molécules est la sédation (14). C'est également un effet secondaire qui a été décrit dans la prise en charge avec le méthoxyflurane inhalé (91,92). Le sixième objectif

secondaire décrira et comparera l'évolution du niveau de sédation au cours des 30 premières minutes entre les deux bras de traitement. L'échelle de score de Ramsay sera utilisée.

Décrite par Ramsay en 1974, l'échelle qui porte le même nom est utilisée pour évaluer le degré de sédation d'un patient sous traitement antalgique. Le score de Ramsay est un score de 1 à 6 évaluant la somnolence du patient (1 - malade agité, 2 – malade coopérant, orienté, calme, 3 – malade répondant aux ordres, 4 – malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense, 5 – malade répondant faiblement aux stimuli, 6 - malade somnolent ne répondant pas aux stimuli) (94). C'est également le score utilisé dans plusieurs études incluant le méthoxyflurane (68,71,95). Elles ont montré que les cas de sédation profonde sont rares et que cet état est rapidement réversible après l'arrêt de l'administration de l'inhalateur.

Le méthoxyflurane n'a pas vocation à remplacer l'ensemble de l'arsenal thérapeutique du praticien. Il doit être vu comme un antalgique de premier recours à administrer en premier après contact avec le blessé. En fonction de son efficacité et de sa tolérance, il permettrait de sursoir à d'autres drogues antalgiques qui auraient normalement été utilisées. Le septième objectif secondaire décrira les différents traitements et manœuvres utilisés au cours de la prise en charge, en dehors du traitement expérimental. Ces manœuvres peuvent être l'administration d'un médicament secondaire, d'un soluté ou encore une manœuvre de réduction orthopédique, d'immobilisation, de désinfection d'une plaie.

Aussi performant que le nouveau traitement soit, l'essai doit inclure la dimension de la satisfaction du produit par rapport aux traitements disponibles. L'échelle de satisfaction de Likert est couramment utilisée dans les études princeps ou lors de l'utilisation d'un médicament. Elle couvre le spectre d'opinions d'un extrême à l'autre. Généralement, elle a un nombre de choix impair pour pouvoir y intégrer la possibilité d'une réponse neutre. Elle permet d'avoir une valeur plus précise qu'une réponse binaire (oui/non) en y intégrant un degré de nuance. Les objectifs secondaires 8 et 9 s'attarderont à comparer le niveau de satisfaction des patients vis-à-vis de l'efficacité du traitement antalgique ainsi que de sa tolérance. Les objectifs secondaires 10, 11 et 12 vont comparer le niveau de satisfaction des soignants vis-à-vis de l'efficacité perçue du traitement antalgique, sa tolérance ainsi que de la facilité de mise en œuvre du traitement utilisé. Ces informations seront collectées le lendemain de la prise en charge afin d'éviter un biais de réponses potentiellement faussées par les traitements utilisés. (ANNEXE 9 et 10)

Afin d'avoir une meilleure comparaison avec les autres études d'efficacité et de tolérance sur les antalgiques, nous avons choisi le même modèle d'échelle à 5 points (absolument insatisfait – insatisfait – ni insatisfait ni satisfait – satisfait – absolument satisfait). (96)

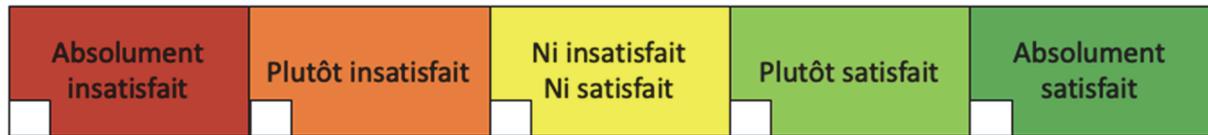


Figure 15 : Échelle de Likert à 5 points.

II.7. Estimation du nombre de sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujet nécessaire revêt une dimension éthique. Si l'inclusion de trop peu de sujets ne permettrait pas de répondre à la question posée, trop de sujets conduirait à inclure des patients de façon inutile, ou à mettre en exergue une différence qui ne serait pas cliniquement pertinente.

Pour ce calcul il est tout d'abord nécessaire de définir l'objectif et le critère de jugement principal. Il faut aussi fixer le niveau d'erreur alpha, le risque bêta, la puissance statistique souhaitée. L'analyse de la littérature préalable doit permettre de chiffrer la valeur attendue dans le groupe contrôle. Le clinicien doit ensuite apprécier la différence minimale cliniquement pertinente entre les deux groupes.

L'objectif principal de l'étude Pentraumil chrono[®] est de démontrer la supériorité du Pentrox[®] associé à un protocole d'analgésie standard versus le protocole d'analgésie standard seul sur le délai de soulagement de la douleur dans une population de militaires parachutistes.

Ainsi, le critère de jugement principal a été défini comme le délai nécessaire à la perte de 30 mm sur l'échelle EVA au cours des 30 premières minutes de prise en charge.

Une revue de la littérature a permis d'évaluer dans le groupe contrôle le délai d'obtention d'une analgésie efficace. Tout d'abord, il a fallu tenir compte du temps de déséquipement du blessé. En l'absence d'étude sur ce sujet, nous sommes partis du principe que retirer (ou couper) les sangles du sac de parachute et couper le treillis afin d'accéder à la blessure ne prendrait pas plus d'une minute.

Ensuite, nous avons évalué le temps de pose de la voie veineuse périphérique permettant la titration en morphine. Une revue de la littérature montre que le temps de pose d'un accès

veineux périphérique varie entre 0,58 et 2,5 minutes (24,97–99). Ces chiffres représentent cependant le temps de pose d'une voie veineuse réussie du premier coup, car même si le taux de réussite de la première pose est supérieure à 90% (24,97,98) le premier échec augmente l'intervention de 5 minutes et le deuxième échec de 15 minutes si l'opérateur change (100). L'accès intraveineux en médecine d'urgence pré-hospitalière présente des contraintes liées à l'environnement inconnu par le soignant ainsi qu'à l'installation du patient (14). De surcroît, cette intervention augmente le temps passé sur le lieu de 3,7 à 12,8 minutes selon les études (99,101,102) et 7,6 minutes supplémentaire avec l'administration d'opioïdes (102).

Nous avons donc conclu que le temps de pose moyen d'un abord veineux, sous couvert d'une réussite du premier coup, est en moyenne de 2 minutes.

Enfin, nous avons recherché le délai d'action de la morphine qui s'est avéré peu décrit dans la littérature dans les premières minutes de son administration. Les premiers effets apparaîtraient à partir de 5 minutes (17) alors que l'antalgie efficace serait atteinte au bout de 12 minutes si le protocole de titration est bien conduit (18). Cette durée est expliquée en partie par le délai à respecter entre chaque bolus (5 minutes) correspondant au temps théorique que met la morphine pour être à 80% de sa concentration systémique maximum (26).

L'ensemble de ces éléments nous a amené à fixer comme hypothèse que la survenue du critère de jugement principal (délai au bout duquel on observe une baisse de 30 mm d'EVA par rapport à la valeur initiale) serait atteint au bout de 11 minutes dans le bras conventionnel.

Dans le bras Pentrox[®] + traitement conventionnel, le temps de déséquipement et de la pose de l'abord veineux viennent après le début de l'administration de l'inhalateur et ne comptent donc pas dans le délai d'antalgie. Les études récentes détaillées plus haut (17,18,26) nous ont amené à fixer à 5 minutes le délai avant réalisation du critère de jugement principal.

En résumé, pour montrer une différence de 5 minutes dans le délai médian d'obtention d'une baisse de 30 mm de l'EVA entre les deux bras, avec un délai médian d'obtention d'une baisse de l'EVA de 30 points de 11 minutes dans le bras analgésie standard (99,103), une probabilité de survenue d'une analgésie efficace de 90% durant les 30 minutes de suivi, au risque alpha à 5% et avec une puissance 1-bêta de 80%, le nombre total de sujets à inclure a ainsi été calculé à **114**.

II.8. Analyse statistique

Tout d'abord, il est important de définir plusieurs termes.

Une variable est une caractéristique commune à l'ensemble des individus d'une étude. Elle peut être de plusieurs types.

- Une variable qualitative s'exprime par une qualité et jamais par une valeur numérique. Elle est elle-même divisée en trois catégories : nominale (catégorie), ordinale (pouvant être classé par ordre) et binaire (dichotomique).
- Une variable quantitative peut s'exprimer par un nombre. Elle peut être discrète (nombre entier) ou continue (nombre infini). Elle reflète une notion de gradeur et peut se traduire par une moyenne ou une médiane.

L'analyse statistique suit un plan bien défini. La première étape est l'analyse descriptive des variables étudiées. Les effectifs des sujets seront décrits dans un diagramme de flux. La seconde étape consistera à faire des comparaisons entre une variable et un critère de jugement pour établir un lien entre eux : c'est l'analyse univariée. Enfin, la troisième étape permettra d'évaluer l'association entre plusieurs variables : c'est l'analyse multivariée.

Ce tableau décrit les principaux tests statistiques utilisés dans l'analyse. Il sera utilisé pour décrire le choix du ou des tests statistiques pour les objectifs ci-dessous.

	Critère de jugement binaire Ex: Mortalité à 30 jours	Critère de jugement continu Exemple: douleur, qualité de vie	Critère de jugement censuré Ex: mortalité, survenue d'infarctus du myocarde
Etape 1 : analyse descriptive	Fréquences et pourcentages	Moyenne ET écart-type Médiane ET minimum-maximum ou Q1-Q3	Courbe de Kaplan-Meier (médiane de survie)
Etape 2 : analyse univariée ou bivariée Tests statistiques Mais aussi modèles statistiques univariés (1 seule variable explicative)	Test du Chi 2 (paramétrique) Test exact de Fisher (non paramétrique) Régression logistique univariée (OR brut)	Test t de Student (paramétrique) Test de Wilcoxon (non paramétrique) Test de Mann Whitney (non paramétrique)	Test du Log rank Modèle de Cox univarié (HR brut)
Etape 3 : analyse multivariée Modèles statistiques multivariés (plusieurs variables explicatives) Permet l'ajustement sur un ou plusieurs facteurs de confusion	Régression logistique Permet d'obtenir un OR ajusté	Régression linéaire	Modèle de Cox Permet d'obtenir un HR ajusté

Tableau 2 : Récapitulatif des différents tests statistiques en fonction du type de variable.

©Faculté de médecine Paris-Descartes. OR = odds ratio. HR = hazard ratio. Critère de jugement binaire = variable qualitative. Critère de jugement continu = variable quantitative.

II.8.1. Analyse du critère de jugement principal

L'analyse principale utilisera un modèle de survie qui est une méthode statistique permettant d'analyser la survenue d'un événement (ici la perte de 30 mm d'EVA).

Le critère de jugement principal de notre étude est le **délai** (critère de jugement censuré équivalent à une survie) nécessaire avant l'antalgie efficace du patient (perte de 30 mm d'EVA) au cours des 30 premières minutes de prise en charge.

Un modèle de Cox sera donc utilisé, mêlant deux variables : l'une quantitative (la durée) et l'autre qualitative binaire (succès/échec). Le succès sera défini comme la réalisation du critère de jugement principal (baisse de 30 mm d'EVA) et l'échec comme l'absence de réalisation de ce critère, le changement de bras de traitement ou le décès. Le tout sous une contrainte de temps de 30 minutes. L'analyse sera initialement univariée puis les variables significatives ($p < 0,20$) seront ajoutées dans un modèle multivarié en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant, c'est-à-dire en supprimant successivement les variables ayant le moins d'effet, jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque 5%.

II.8.2. Analyse des critères secondaires

Pour le premier objectif secondaire, la même analyse est utilisée puisque nous cherchons à étudier le **délai** (critère de jugement censuré) nécessaire au soulagement de la douleur, défini par une EVA < 40 mm, toujours dans un intervalle de 30 minutes. Le succès sera défini par la réalisation de cet objectif et l'échec comme l'absence de réalisation de l'objectif, un changement de bras de traitement ou un décès. L'analyse sera également initialement univariée et secondairement multivariée en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant.

Pour le deuxième objectif secondaire, nous cherchons à comparer la **réduction** du score de douleur entre les deux bras. C'est ici une comparaison de moyenne (critère de jugement continu, variable quantitative). Il y en a quatre : la moyenne entre le score maximum et minimum, la moyenne absolue et la moyenne relative d'intensité de la douleur et enfin la moyenne d'intensité par groupe. Du fait de l'hypothèse d'une distribution normale (selon une courbe en cloche), un test de Student sera utilisé.

L'analyse de la réduction de la douleur sera également mesurée par le %SPID33 (proportion de patients atteignant une différence de moyenne d'intensité de la douleur d'au moins 33%). C'est ici une comparaison de pourcentage (variable qualitative) suivant une distribution normale donc le test du Chi2 sera utilisé.

Le troisième objectif secondaire s'attardera à décrire **l'évolution du score** de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge (critère de jugement continu). Pour cela, l'objectif est d'étudier et d'établir une relation entre plusieurs variables. Il faut définir une variable à expliquer Y (ici le score de douleur, variable quantitative) qui est mesurée plusieurs fois (donc variante) sur une échelle de temps (linéaire) et une variable explicative X (le traitement) qui elle est constante. L'étude de la relation entre ces variables se fait grâce au modèle linéaire mixte (mixte car deux variables explicatives (deux bras de traitement)) ou modèle de régression linéaire mixte. Comme précédemment, l'analyse sera initialement univariée en ne prenant en compte que les variables significatives puis multivariée avec la méthode pas-à-pas descendant jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque de 5%. L'interaction entre ces variables sera finalement testée par l'estimateur du maximum de vraisemblance.

Concernant le quatrième objectif secondaire, l'analyse du **délai** entre la randomisation du patient et la décision d'évacuation de la zone de saut au cours des 30 premières minutes de prise en charge (critère de jugement censuré) se fera grâce au modèle de Cox décrit précédemment. Le succès est défini par le moment d'évacuation de la zone et l'échec est défini par l'absence d'évacuation ou le décès, le tout sous la contrainte du temps fixée à 30 minutes. L'analyse sera également initialement univariée et secondairement multivariée en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant.

Afin de comparer la tolérance du traitement entre les bras dans le cinquième objectif secondaire, une analyse descriptive des effets indésirables sera réalisée (fréquence et pourcentage = variables qualitatives). Le critère de jugement est binaire (présence oui/non), l'analyse est univariée (une seule variable explicative : le traitement). L'analyse sera donc faite à l'aide d'un test de Chi².

La **description du score** de Ramsay au cours des 30 premières minutes de prise en charge, constituant le cinquième objectif secondaire, suivra le même modèle linéaire mixte expliqué plus haut au troisième objectif secondaire. La variable à expliquer Y sera le score de Ramsay et la variable explicative X sera le bras de traitement. L'analyse sera identique.

Le septième objectif secondaire **fera l'état** (critère de jugement binaire) des traitements et manœuvres utilisées pour « l'analgésie standard » en dehors du médicament expérimental. Une analyse descriptive reposant sur le calcul des fréquences et pourcentages sera réalisée.

Enfin, les objectifs secondaires de 8 à 12 vont comparer les **niveaux** de satisfaction des patients (critère de jugement continu) concernant l'efficacité et la tolérance du traitement reçu et les niveaux de satisfaction des soignants concernant l'efficacité, la tolérance et la facilité de mise en œuvre du traitement. Nous sommes dans le cadre de comparaison de moyennes de score de satisfaction (variable quantitative). L'analyse statistique sera donc réalisée à l'aide d'un test de Student.

II.8.3. Analyse intermédiaire

Lorsque que 50% des effectifs seront atteints (57 patients), une analyse intermédiaire sur l'objectif principal sera réalisée. Cette analyse de sécurité sera réalisée par un comité de surveillance indépendant. Elle a pour but d'analyser des résultats à mi-parcours et d'évaluer si l'étude doit être poursuivie ou arrêtée (en cas de résultats délétères ou miracles pour le patient). Les mêmes tests statistiques seront utilisés.

II.8.4. Analyse en intention de traiter

L'analyse des résultats de cette étude se fera en intention de traiter, c'est à dire que tous les patients inclus et randomisés seront analysés dans leur groupe d'assignation initial, quel que soit le traitement qu'ils aient réellement reçu ou quelle que soit leur évolution dans l'étude, et ce, sans jamais être exclu. Cette méthode permet de maintenir la comparaison initiale établie par la randomisation et d'éviter le biais d'attrition qui pourrait intervenir en cas d'arrêt prématuré du traitement expérimental non prévu par le protocole, de mauvaise observance, de données manquantes ou de l'utilisation d'un traitement non prévu dans le bras d'inclusion. L'intention de traiter est également le reflet de ce qu'il se produit habituellement sur le terrain.

III. DISCUSSION

La littérature fait régulièrement part de lacunes dans la prise en charge de la douleur aiguë en milieu pré-hospitalier (5,12,14,83). Les drogues efficaces sont sous prescription médicale exclusive, nécessitent le plus souvent un abord veineux périphérique et exigent une surveillance médicale rapprochée. Le Pentrox® apparaît comme une thérapeutique de choix dans le cadre de la prise en charge de blessés en milieu hostiles, de blessés multiples ou sur théâtres de guerre sur lesquels son action rapide permettrait de limiter l'exposition des soignants à des dangers avérés (104). Par ailleurs, dans des situations d'afflux saturants de blessés, son utilisation par auto-administration libérerait les équipes médicales d'un protocole de titration morphinique chronophage, d'une surveillance étroite de ses effets indésirables (sommolence, dépression respiratoire). Elles pourraient alors mieux se concentrer sur les autres thérapeutiques d'urgence à réaliser, sans toutefois négliger la prise en charge de la douleur.

Cette étude sur le Pentrox® se démarque par plusieurs points.

C'est tout d'abord, la première étude française indépendante de bon niveau de preuve à évaluer l'utilisation du méthoxyflurane inhalé avec le protocole d'analgésie standard dans un contexte pré-hospitalier. Les études multicentriques, comparatives, contrôlées, randomisées précédemment exposées (68,71,73,76) sont de bon niveau de preuve avec des effectifs importants mais ont toutes été réalisées en milieu hospitalier au sein du service d'accueil des urgences.

Nous avons également choisi de n'inclure que des sujets présentant une blessure traumatique hyperalgique avec un score de douleur sévère ($EVA \geq 60$). En suivant ainsi les recommandations de la SFAR et la SFMU (16), le groupe contrôle (analgésie standard) devrait utiliser essentiellement des antalgiques de palier 3 représentés en grande partie par la morphine intra-veineuse. L'étude Pentraumil chrono® sera ainsi la première étude réalisée en pré-hospitalier comparant l'action du Pentrox® à celle des opioïdes intra-veineux et mettant en avant une potentielle épargne à l'utilisation des drogues de palier 3.

Si la cinétique d'action de la morphine intra veineuse est très bien décrite, celle du Pentrox® l'est beaucoup moins. Les caractéristiques du produit et sa galénique lui confèrent une efficacité quasi immédiate dès inhalation. Cependant, l'ensemble des études n'évaluent son effet antalgique que toutes les 5 minutes par répétition des EVA, conduisant à une imprécision

importante. Par des évaluations espacées de seulement 2 minutes les 10 premières minutes, facilitées par l'utilisation d'un e-CRF simplifiant le recueil des données, Pentraumil chrono[©] permettra une description beaucoup plus précise de la cinétique d'action du Pentrox[®], essentielle dans un cadre d'emploi où la rapidité d'action est primordiale.

Même si la réflexion a été poussée afin d'apporter le meilleur niveau de preuve tout en réduisant au maximum les biais, le protocole et les résultats de l'étude Pentraumil chrono[©] devront toutefois être remis dans leur contexte afin de pouvoir en tirer les conclusions les plus objectives possibles.

Tout d'abord, le design et le choix des objectifs ne nous permet pas de réaliser l'étude en double aveugle. Utiliser un Pentrox[®] placebo dans l'un des groupes aurait de facto ajouté du délai au déroulé du protocole, et faussé le déroulé chronométrique. De plus, il n'était pas éthique de comparer l'administration de méthoxyflurane inhalé dont l'efficacité a déjà été prouvée à un placebo seul devant la nécessité d'une antalgie efficace rapide sur un blessé hyperalgique.

Alors que l'administration de méthoxyflurane inhalé est n'est possible que pour les adultes de toutes les classes d'âge en Europe (72), il l'est également pour les enfants en Australie (105). La population éligible à l'étude ne sera cependant pas le reflet de la population cible du Pentrox[®] puisque Pentraumil chrono[©] concernera une population de militaires parachutistes en bonne santé dont l'âge sera probablement compris entre 18 et 50 ans. Les résultats de notre étude ne seront pas complètement transposables à la population générale d'adultes.

CONCLUSION

Il y a trois ans, le Pentrox[®] arrive dans l'arsenal thérapeutique antalgique du médecin d'unité et des premiers retours très positifs de son efficacité apparaissent. Une première étude de cas menée chez des militaires parachutistes (106) fait naître l'idée d'un projet de recherche clinique plus ambitieux.

Cette thèse résume ainsi trois années de travail pendant lesquelles nous avons souhaité apporter un appui scientifique à l'efficacité observée du Pentrox[®] au travers l'élaboration du protocole de l'étude Pentraumil chrono[®], recherche interventionnelle de catégorie 1 (RIPH1) impliquant la personne humaine en médecine d'unité.

Dans cette démarche, nous avons été initialement guidés par le Comité de Recherche et Innovation de l'HIA Robert-Piqué à Bordeaux. Après présentation des retours d'expérience, de l'état de la littérature et de l'idée princeps, il a accepté de soutenir notre projet de recherche clinique le 26 juin 2019 (ANNEXE 11). Une fois celui-ci mieux cadré et budgétisé, il a pu être soumis à la Direction de la Recherche, de la Formation et de l'Innovation du Service de Santé des Armées (DFRI) qui a rendu un avis favorable le 29 janvier 2020 (ANNEXE 12), validant alors le financement par le promoteur (SSA). Une enveloppe supplémentaire nous a été allouée pour l'élaboration d'un recueil de données informatisé (eCRF) permettant une transmission plus rapide et plus pratique des données de l'étude. Celui-ci sera créé et suivi par la société easy CRF. Grâce au travail réalisé en étroite collaboration avec le bureau recherche de l'HIA Robert Piqué et l'attachée de recherche clinique référente de la DFRI, nous avons affiné le protocole de l'étude, défini les différents objectifs et critères de jugement, précisé le circuit du médicament afin de parfaire le protocole qui a été soumis devant le Comité de Protection des Personnes et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) le 14 septembre 2021 (ANNEXE 13).

Ce travail a aussi donné lieu à plusieurs communications et publications. Un poster présentant le méthoxyflurane et l'essai Pentraumil chrono[®] a ainsi été présenté au congrès de la Société Française de Médecine et Catastrophe (SFMC) en janvier 2020 (ANNEXE 14) et a mené à la publication d'une lettre à l'éditeur dans leur revue aux éditions Elsevier (ANNEXE 15) (107).

RÉFÉRENCES

1. Lamouille V. Histoire de la prise en charge de la douleur dans son contexte de savoir et de pensée médicale et sociale [Thèse]. Université Henry Points Carré Nancy 1; 2001.
2. Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. EMC - Anesth-Réanimation. oct 2004;1(4):227-66.
3. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* mai 2002;20(3):165-9.
4. Guéant S, Taleb A, Borel-Kühner J, Cauterman M, Raphael M, Nathan G, et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study: *Eur J Anaesthesiol.* févr 2011;28(2):97-105.
5. Marinangeli F, Narducci C, Ursini ML, Paladini A, Pasqualucci A, Gatti A, et al. Acute Pain and Availability of Analgesia in the Prehospital Emergency Setting in Italy: A Problem to be Solved. *Pain Pract.* juill 2009;9(4):282-8.
6. Thomas SH, Shewakramani S. Prehospital Trauma Analgesia. *J Emerg Med.* juill 2008;35(1):47-57.
7. Gausche-Hill M, Brown KM, Oliver ZJ, Sasson C, Dayan PS, Eschmann NM, et al. An Evidence-based Guideline for Prehospital Analgesia in Trauma. *Prehosp Emerg Care.* janv 2014;18(sup1):25-34.
8. Brun C, Leyral J, Debeaume C, Marchi J, Barberis C, Meyran D, et al. Évaluation et prise en charge de la douleur à la phase préhospitalière : à propos de 517 patients. *J Eur Urgences.* juill 2010;23(2):29-33.
9. Berben SAA, Meijis THJM, van Dongen RTM, van Vugt AB, Vloet LCM, Mintjes-de Groot JJ, et al. Pain prevalence and pain relief in trauma patients in the Accident & Emergency department. *Injury.* mai 2008;39(5):578-85.
10. Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S, Zadie ZH, Euasobhon P, Ketumarn P, Karbasfrushan A, et al. Pain management in trauma: A review study. *J Inj Violence Res.* 2016;8:10.
11. Guru V, Dubinsky I. The patient vs. caregiver perception of acute pain in the emergency department. *J Emerg Med.* janv 2000;18(1):7-12.
12. Galinski M, Ruscev M, Gonzalez G, Kavas J, Ameer L, Biens D, et al. Prevalence and Management of Acute Pain in Prehospital Emergency Medicine. *Prehosp Emerg Care.* mai 2010;14(3):334-9.
13. Todd KH, Sloan EP, Chen C, Eder S, Wamstad K. Survey of pain etiology, management practices and patient satisfaction in two urban emergency departments. *CJEM.* juill 2002;4(04):252-6.
14. Savoia G, Coluzzi F, C D, F A, Della Corte F, Oggioni R, et al. Italian intersociety recommendations on pain management in the emergency setting (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC). *Minerva Anesthesiol.* févr 2015;81:205-25.

15. Direction des Affaires Juridiques. Circulaire DGS/DH/DAS N° 99/84 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales. [Internet]. 99/84 févr 11, 1999. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdhdas-n-9984-du-11-fevrier-1999-relative-a-la-mise-en-place-de-protocoles-de-prise-en-charge-de-la-douleur-aigue-par-les-equipes-pluridisciplinaires-medicales-et-soignantes-des/>
16. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David J-S, et al. Sédation et analgésie en structure d'urgence (à l'actualisation de la Conférence d'experts de la Sfar of 1999). *Ann Fr Anesth Réanimation*. déc 2010;29(12):934-49.
17. Tveita T, Thoner J, Klepstad P, Dale O, Jystad Å, Borchgrevink PC. A controlled comparison between single doses of intravenous and intramuscular morphine with respect to analgesic effects and patient safety. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(7):920-5.
18. Belpomme V, Ricard-Hibon A, Cholet C. Délai d'obtention de l'analgésie en préhospitalier. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21:324S.
19. Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration. *Anesthesiology*. 1 mars 2016;124(3):535-52.
20. Revell M. Fluid resuscitation in prehospital trauma care: a consensus view. *Emerg Med J*. 1 nov 2002;19(6):494-8.
21. Illum L, Watts P, Fisher AN, Hinchcliffe M, Norbury H, Jabbal-Gill I, et al. Intranasal Delivery of Morphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 avr 2002;301(1):391-400.
22. Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quay SC. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *Int J Pharm*. juin 2007;337(1-2):1-24.
23. Malinovsky J-M, Populaire C, Cozian A, Lepage J-Y, Lejus C, Pinaud M. Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentrations. *Anaesthesia*. avr 1995;50(4):351-4.
24. Lamhaut L, Dagrón C, Apriotesei R, Gouvernaire J, Elie C, Marx J-S, et al. Comparison of intravenous and intraosseous access by pre-hospital medical emergency personnel with and without CBRN protective equipment. *Resuscitation*. janv 2010;81(1):65-8.
25. Alexandre J. Principes de Pharmacocinétique [Internet]. 2015 mai 18 [cité 28 juill 2021]; Caen. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/images/cnpm/desc/J_ALEXANDRE_Notions_PK_de_base.pdf
26. Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE. Pharmacokinetic Optimisation of Opioid Treatment in Acute Pain Therapy: *Clin Pharmacokinet*. sept 1997;33(3):225-44.
27. pharma I. Forme galénique : la voie inhalée sort des sentiers battus. 1 juill 2014 [cité 28 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/forme-galenique-la-voie-inhalee-sort-des-sentiers-battus,54659>

28. Benattia A, Cavaillon P, Gachelin E, Devillier P, Vecellio L, Williams G, et al. Traitements inhalés : critères de choix des dispositifs, absorption systémique des médicaments par voie inhalée et récepteurs pulmonaires à l'amertume. *Rev Mal Respir.* oct 2015;32(8):791-9.
29. Dershwitz M, Walsh JL, Morishige RJ, Connors PM, Rubsamén RM, Shafer SL, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled versus Intravenous Morphine in Healthy Volunteers. *Anesthesiology.* 1 sept 2000;93(3):619-28.
30. Odin I, Nathan N. Anesthésiques halogénés. *EMC - Anesth-Réanimation.* avr 2005;2(2):79-113.
31. Lille A du MHR de. Histoire de l'anesthésie [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.patrimoinehospitalierdunord.fr/noteshistoriques-histoire-de-lanesthesie.html>
32. Rouillet S, Biais M, Sztark F. Absorption et distribution des anesthésiques halogénés. *EMC - Anesth-Réanimation.* janv 2010;7(3):1-6.
33. CNPM. Anesthésiques généraux et médicaments utilisés en anesthésie : Les points essentiels [Internet]. 2017 [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anesthesiques-generaux-et-medicaments-utilises-en-anesthesie-les-points-essentiels>
34. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a Unified Theory of Narcosis: Brain Imaging Evidence for a Thalamocortical Switch as the Neurophysiologic Basis of Anesthetic-Induced Unconsciousness. *Conscious Cogn.* sept 2000;9(3):370-86.
35. PubChem. Methoxyflurane [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4116>
36. Poznak AV, Artusio JF. Methoxyflurane as an anesthetic for neurological surgery. :3.
37. Frangos J, Mikkonen A, Down C. Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic methoxyflurane (Penthrox®). *Regul Toxicol Pharmacol.* oct 2016;80:210-25.
38. Jephcott C, Grummet J, Nguyen N, Spruyt O. A review of the safety and efficacy of inhaled methoxyflurane as an analgesic for outpatient procedures. *Br J Anaesth.* mai 2018;120(5):1040-8.
39. Torda TAG. The analgesic effect of methoxyflurane. *Anaesthesia.* juill 1963;18(3):287-9.
40. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al. ALTERATIONS IN PAIN THRESHOLD AND PSYCHOMOTOR RESPONSE ASSOCIATED WITH SUBANAESTHETIC CONCENTRATIONS OF INHALATION ANAESTHETICS IN HUMANS. *Br J Anaesth.* juin 1993;70(6):684-6.
41. Spruijt O, Westerman D, Milner A, Bressel M, Wein S. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of methoxyflurane for procedural pain of a bone marrow biopsy. *BMJ Support Palliat Care.* 8 juin 2013;4.
42. Hurst É. Évaluation de l'utilité et de l'efficacité du méthoxyflurane sous forme inhalée sur la prise en charge immédiate de la douleur post-traumatique aux urgences du CH Dax avant

- toute prise en charge médicale: une étude observationnelle prospective [Thèse]. Bordeaux; 2019.
43. Karuri AR, Agarwal RK, Engelking LR, Kumar MSA. Effects of Halothane and Methoxyflurane on Regional Brain and Spinal Cord Substance P-Like and Beta-Endorphin-Like Immunoreactivities in the Rat. *Brain Res Bull.* mars 1998;45(5):501-6.
 44. Mazze RI, Raja SN. Methoxyflurane Revisited. *Anesthesiology.* 1 oct 2006;105(4):843-6.
 45. Kharasch E. Adverse Drug Reactions With Halogenated Anesthetics. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2008;84(1):158-62.
 46. Cousins MJ. Methoxyflurane Nephrotoxicity: A Study of Dose Response in Man. *JAMA.* 24 sept 1973;225(13):1611.
 47. Sanford C, Dean Richard K, William Emmett M. SELF-REGULATING THERAPEUTIC INHALER. US Patent 3,565,071; 1971.
 48. Hatano S, Sadove MS, Shulman M, Redlin TA, Callegari EG, Yoo HJ. Study of a new inhaler (Penhalor) for obstetrical Analgesia. *Can Anaesth Soc J.* juill 1971;18(4):454-64.
 49. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Moore J, Holloway RH, Bartholomeusz D, et al. Patient-controlled analgesia with inhaled methoxyflurane versus conventional endoscopist-provided sedation for colonoscopy: a randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* déc 2013;78(6):892-901.
 50. Grindlay J, Babl FE. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. *Emerg Med Australas.* 2009;21(1):4-11.
 51. Ikeda S. The Reincarnation of Methoxyflurane. *J Anesth Hist.* juin 2020;6(2):79-83.
 52. Introducing Pentrox® | Pentrox Europe – Methoxyflourane [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.pentrox.eu/intro/>
 53. Yakaitis RW, Cooke JE, Redding JS. Self administered Methoxyflurane for Postoperative Pain: Effectiveness and Patient Acceptance. *Anesth Analg.* avr 1972;51(2):5.
 54. Hoenemann CW, Halene-Holtgraeve TB, Booke M, Hinder F, Daudel F, Reich A, et al. Delayed Onset of Malignant Hyperthermia in Desflurane Anesthesia. :3.
 55. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2015;10(1):93.
 56. Liu H, Fu X, Ren Y-F, Tan S-Y, Xiang S-R, Zheng C, et al. Does Inhaled Methoxyflurane Implement Fast and Efficient Pain Management in Trauma Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther.* juin 2021;10(1):651-74.
 57. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Phan V-A, Singh R, Bampton P, et al. Portable inhaled methoxyflurane is feasible and safe for colonoscopy in subjects with morbid obesity and/or obstructive sleep apnea. *Endosc Int Open.* oct 2015;3(5):E487-93.

58. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, 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.* août 2014;31(8):613-8.
59. Haute Autorité de Santé. Méthoxyflurane, anesthésique pour antalgie d'urgence [Internet]. Commission de la transparence, Avis du 30 Novembre 2016, méthoxyflurane; 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15326_PENTHROX_PIC_INS_Avis2_CT15326.pdf
60. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). GUIDE D'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE ET GRADATION DES RECOMMANDATIONS. *Acta Endosc.* janv 2000;28(2):151-5.
61. Bendall JC, Simpson PM, Middleton PM. Prehospital Analgesia in New South Wales, Australia. *Prehospital Disaster Med.* déc 2011;26(6):422-6.
62. Johnston S, Wilkes GJ, Thompson JA, Ziman M, Brightwell R. Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service. *Emerg Med J.* 1 janv 2011;28(1):57-63.
63. Abdullah WA, Sheta SA, Nooh NS. Inhaled methoxyflurane (Penthrox[®]) sedation for third molar extraction: a comparison to nitrous oxide sedation. *Aust Dent J.* 2011;56(3):296-301.
64. Lim K, Koh Z, Ng Y, Fook-Chong S, Ho A, Doctor N, et al. Comparison of inhalational methoxyflurane (Penthrox[®]) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia. *Singapore Med J [Internet].* 17 mars 2020 [cité 30 nov 2020]; Disponible sur: <http://www.smj.org.sg/sites/default/files/OA-2018-172-epub.pdf>
65. Porter KM, Siddiqui MK, Sharma I, Dickerson S, Eberhardt A. Management of trauma pain in the emergency setting: low-dose methoxyflurane or nitrous oxide? A systematic review and indirect treatment comparison. *J Pain Res.* déc 2017;Volume 11:11-21.
66. Forrest M, Porter K, van der Velde J. Methoxyflurane (Penthrox[®])—a case series of use in the prehospital setting. *J Paramed Pract.* 2 févr 2019;11(2):54-60.
67. Verdier J, Leduc A, Duteille F, Bertrand-Vasseur A, Perrot P. Utilisation du méthoxyflurane sur la douleur aiguë lors du pansement en consultation des brûlés adultes. *Ann Chir Plast Esthét.* juill 2019;65:141-6.
68. Ricard-Hibon A, Lecoules N, Savary D, Jacquin L, Wiel E, Deschamps P, et al. Inhaled methoxyflurane for the management of trauma related pain in patients admitted to hospital emergency departments: a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PenASAP study). *Eur J Emerg Med.* avr 2020;1.
69. Serra S, Ruggiano G, Voza A, Carpinteri G, Gangitano G, Intelligente F, et al. Inhaled Methoxyflurane versus Intravenous Morphine for Severe Trauma Pain in the Emergency Setting: Subgroup Analysis of MEDITA, a Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *J Pain Res.* mars 2020;Volume 13:491-502.
70. Voza A, Ruggiano G, Serra S, Carpinteri G, Gangitano G, Intelligente F, et al. Inhaled Methoxyflurane versus Intravenous Morphine for Severe Trauma Pain in the Emergency

Setting: Subgroup Analysis of MEDITA, a Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *J Pain Res.* mars 2020;Volume 13:491-502.

71. Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, et al. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Ann Emerg Med.* 14 oct 2019;
72. Fabbri A, Borobia AM, Ricard-Hibon A, Coffey F, Caumont-Prim A, Montestruc F, et al. Low-Dose Methoxyflurane versus Standard of Care Analgesics for Emergency Trauma Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pooled Data. *J Pain Res.* janv 2021;Volume 14:93-105.
73. Mercadante S, Voza A, Serra S, Ruggiano G, Carpinteri G, Gangitano G, et al. Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Adv Ther.* nov 2019;36(11):3030-46.
74. Coffey F, Dissmann P, Mirza K, Lomax M. Methoxyflurane Analgesia in Adult Patients in the Emergency Department: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (STOP!). *Adv Ther.* nov 2016;33(11):2012-31.
75. Hayne D, Grummet J, Espinoza D, McCombie SP, Chalasani V, Ford KS, et al. 'Pain-free TRUS B': a phase 3 double-blind placebo-controlled randomized trial of methoxyflurane with periprostatic local anaesthesia to reduce the discomfort of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy (ANZUP 1501). *BJU Int.* 30 juill 2021;bjui.15552.
76. Brichko L, Gaddam R, Roman C, O'Reilly G, Luckhoff C, Jennings P, et al. Rapid Administration of Methoxyflurane to Patients in the Emergency Department (RAMPED) Study: A Randomized Controlled Trial of Methoxyflurane Versus Standard Care. *Miner J, éditeur. Acad Emerg Med.* févr 2021;28(2):164-71.
77. Hartshorn S, Dissmann P, Coffey F, Lomax M. Low-dose methoxyflurane analgesia in adolescent patients with moderate-to-severe trauma pain: a subgroup analysis of the STOP! study. *J Pain Res.* 15 févr 2019;12:689-700.
78. N. Vertu, M. David, B. Becheau, S. Habas, Y. Le Vaillant, J. Samy. Analgésie par méthoxyflurane dans la prise en charge initiale du parachutiste blessé lors d'un saut. *Médecine Armées.* 2019;2(47):211-6.
79. Etat-major des Armées. Instruction no 700/DEF/DCSSA/PC/MA relative à l'aptitude médicale à la pratique du parachutisme militaire. 700/DEF/DCSSA/PC/MA oct 8, 2015.
80. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage.* juin 2011;41(6):1073-93.
81. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a Verbally Administered Numerical Rating Scale of Acute Pain for Use in the Emergency Department. *Acad Emerg Med.* 2003;10(4):390-2.

82. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *Acad Emerg Med.* déc 2001;8(12):1153-7.
83. Ricard-Hibon A, Leroy N, Magne M, Leberre A, Chollet C, Marty J. Évaluation de la douleur aiguë en médecine préhospitalière. *Ann Fr Anesth Réanimation.* déc 1997;16(8):945-9.
84. Todd KH, Funk JP. The Minimum Clinically Important Difference in Physician–assigned Visual Analog Pain Scores. *Acad Emerg Med.* 1996;3(2):142-6.
85. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med.* déc 2001;38(6):633-8.
86. Wells G, Anderson J, Beaton D, Bellamy N, Boers M, Bombardier C, et al. Minimal clinically important difference module: summary, recommendations, and research agenda. *J Rheumatol.* 1 févr 2001;28(2):452.
87. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* déc 2000;88(3):287-94.
88. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically Important Changes in Acute Pain Outcome Measures. *J Pain Symptom Manage.* mai 2003;25(5):406-11.
89. Abbuhl FB, Reed DB. Time to analgesia for patients with painful extremity injuries transported to the emergency department by ambulance. *Prehosp Emerg Care.* janv 2003;7(4):445-7.
90. Middleton PM, Simpson PM, Sinclair G, Dobbins TA, Math B, Bendall JC. Effectiveness of Morphine, Fentanyl, and Methoxyflurane in the Prehospital Setting. *Prehosp Emerg Care.* août 2010;14(4):439-47.
91. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. Database of Adverse Event Notifications (DAEN) of Pentrox [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Government Department of Health; 2014 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: [//www.tga.gov.au/safety-information-education](http://www.tga.gov.au/safety-information-education)
92. European Medicines Agency. Rapport sur les effets indésirables suspectés du méthoxyflurane [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
93. Oxer HF. Effects of Pentrox[®] (methoxyflurane) as an analgesic on cardiovascular and respiratory functions in the pre-hospital setting. 2016;24(2):7.
94. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *Br Med J.* 22 juin 1974;2(5920):656-9.
95. Buntine P, Thom O, Babl F, Bailey M, Bernard S. Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane. *Emerg Med Australas.* 2007;19(6):509-14.
96. Sullivan GM, Artino AR. Analyzing and Interpreting Data From Likert-Type Scales. *J Grad Med Educ.* déc 2013;5(4):541-2.

97. Jones SE, Nesper TP, Alcouloumre E. Prehospital intravenous line placement: A prospective study. *Ann Emerg Med.* mars 1989;18(3):244-6.
98. Pons PT, Moore EE, Cusick JM, Brunko M, Antuna B, Owens L. Prehospital Venous Access in an Urban Paramedic System-A Prospective On-scene Analysis: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* oct 1988;28(10):1460-3.
99. Carr BG, Brachet T, David G, Duseja R, Branias CC. The Time Cost of Prehospital Intubation and Intravenous Access in Trauma Patients. *Prehosp Emerg Care.* janv 2008;12(3):327-32.
100. Witting MD. IV Access Difficulty: Incidence and Delays in an Urban Emergency Department. *J Emerg Med.* avr 2012;42(4):483-7.
101. Minville V, Pianezza A, Asehnoune K, Cabardis S, Smail N. Prehospital intravenous line placement assessment in the French emergency system: a prospective study. *Eur J Anaesthesiol.* juill 2006;23(7):594-7.
102. Johnson GS, Guly HR. The effect of pre-hospital administration of intravenous nalbuphine on on-scene times. *J Accid Emerg Med.* mars 1995;12(1):20-2.
103. Lvovschi V, Aubrun F, Riou B. Titration morphinique intraveineuse aux urgences. *J Eur Urgences.* 1 juin 2008;21(2):45-55.
104. Cohen HML, Wolstenholme R. Pentrox: a breath of PHEC air for the military? *J R Army Med Corps.* 6 févr 2019;jramc-2018-001122.
105. Babl FE, Jamison SR, Spicer M, Bernard S. Inhaled methoxyflurane as a prehospital analgesic in children. *Emerg Med Australas.* août 2006;18(4):404-10.
106. N. Vertu, M. David, B. Becheau, S. Habas, Y. Le Vaillant, J. Samy. Analgésie par méthoxyflurane dans la prise en charge initiale du parachutiste blessé lors d'un saut. *Médecine Armées.* 2019;2(47):211-6.
107. Boisgard A, Patey E, Bujon C, Travers S, Vertu N. Place du Pentrox® en milieu militaire : le projet PENTRAUMIL Chrono®. *Médecine Catastr - Urgences Collect.* mars 2021;5(1):79-81.

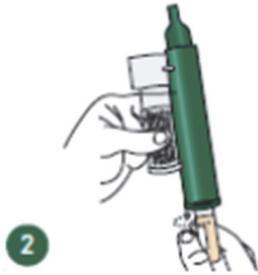
ANNEXES

ANNEXE 1 : NOTICE D'UTILISATION DE L'INHALATEUR PENTHROX®

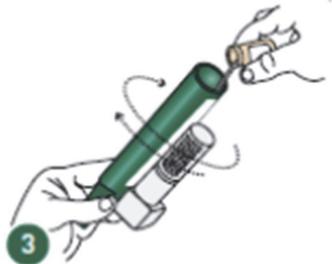
1. Vérifiez que la chambre de Charbon Actif (CA) est insérée dans l'orifice du diffuseur sur le haut de l'inhalateur PENTHROX.



2. Dévissez le bouchon du flacon à la main. Vous pouvez également utiliser la base de l'inhalateur PENTHROX pour desserrer le bouchon en effectuant un demi-tour. A la main, séparez l'inhalateur du flacon et enlevez le bouchon.



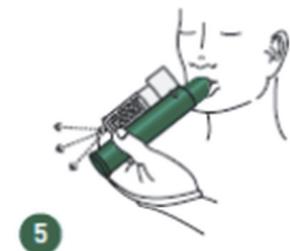
3. Inclinez l'inhalateur PENTHROX à 45° et versez la totalité du flacon dans la base de l'inhalateur tout en le faisant tourner.



4. Mettez la dragonne autour du poignet du patient. Le patient inhale à travers l'embout buccal de l'inhalateur PENTHROX pour obtenir un effet antalgique. Les premières inspirations doivent être légères puis le patient peut respirer normalement à travers l'inhalateur.



5. Le patient expire dans l'inhalateur PENTHROX. La vapeur expirée passe à travers la chambre de Charbon Actif pour adsorber le méthoxyflurane expiré.



6. Si un effet antalgique plus puissant est nécessaire, le patient peut boucher avec son doigt l'orifice du diffuseur sur la chambre de Charbon Actif, pendant l'inspiration.



7. Il doit être indiqué au patient d'inhaler de façon intermittente pour atteindre une antalgie adéquate. Une inhalation continue réduira la durée d'utilisation. La dose minimale efficace pour obtenir l'antalgie doit être administrée.



8. Remettez le bouchon sur le flacon de PENTHROX. Mettez l'inhalateur PENTHROX et le flacon usagés dans le sac en plastique fermé hermétiquement et jetez-le conformément à la réglementation en vigueur.



ANNEXE 2 : NOTICE D'INFORMATION PENTRAUMIL CHRONO[®]

NOTE D'INFORMATION A L'ATTENTION DU PARTICIPANT

« Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox[®] associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut »

PENTRAUMIL-Chrono

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique qui porte sur la **prise en charge du traumatisme hyperalgique**, c'est-à-dire des blessures qui occasionnent une vive douleur.

Cette note d'information vous détaille en quoi consiste cette étude, promue par la Direction Centrale du Service des Armées et dont le Dr Nicolas Vertu, médecin responsable d'antenne (Direction de la Médecine des Forces), est l'investigateur coordonnateur.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations de réfléchir à votre participation, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

Vous venez de vous blesser sur zone de saut et vous avez été pris en charge par une équipe de soutien médical.

La **prise en charge habituelle** (ou standard) de la douleur comporte, entre autres, une injection de morphine par voie intraveineuse. La mise en œuvre sur zone de saut de cette prise en charge nécessite une importante technicité : la pose d'un scope (ou monitoring cardiaque), la pose d'une voie veineuse implique une surveillance particulière et ce durant plusieurs heures. La réalisation de ces gestes implique un délai non compressible avant que la morphine puisse être injectée et donc la douleur soulagée.

D'autres médicaments antalgiques (anti-douleur) sont indiqués dans le traumatisme hyperalgique ont déjà démontré leur efficacité **en milieu hospitalier** et présentent des caractéristiques qui pourraient les rendre plus adaptés à une **prise en charge sur zone de saut**. C'est le cas du Pentrox[®] qui est un médicament à inhaler.

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer consiste à démontrer **sur zone de saut** que l'association du Pentrox[®] à la prise en charge habituelle permet de soulager la douleur plus rapidement que la prise en charge habituelle seule.

Votre participation est entièrement libre et volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, votre refus de participer à cette étude n'aura aucun impact sur la qualité des soins prodigués et la qualité de votre prise en charge médicale.

Comment se déroulera cette étude ?

Cette étude aura une durée totale de 4 ans, elle prévoit l'inclusion de 114 participants sur l'ensemble du territoire national.

Après avoir donné votre consentement, vous serez inclus dans l'étude. Votre participation durera 14 jours.

Visite d'évaluation (J0)

Dans un premier temps, une randomisation (tirage au sort) sera réalisée pour savoir quelle prise en charge vous allez recevoir :

- La moitié des patients recevront le Pentrox® + la prise en charge habituelle
- L'autre moitié des patients recevront la prise en charge habituelle

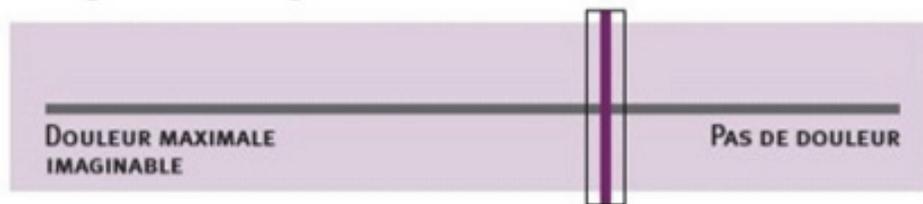
Si vous faites partie du groupe Pentrox® en plus de la prise en charge habituelle :

Le médecin vous fera inhaler le Pentrox® le plus tôt possible.



Quelle que soit la prise en charge dont vous bénéficierez :

Le médecin vous demandera régulièrement d'évaluer votre niveau de douleur à l'aide d'une réglette graduée.



Cette évaluation de la douleur sera réalisée de façon répétée (toutes les 2 min, puis toutes les 5 min) pendant 30 minutes.

Visite de suivi (J1)

Le lendemain de votre accident, vous serez appelé par le personnel soignant qui vous a pris en charge qui vous interrogera sur votre niveau de satisfaction quant au traitement administré pour soulager votre douleur.

Visite de fin d'étude (J14)

Dans les 14 ± 3 jours après votre accident, vous serez à nouveau appelé par le personnel soignant qui vous a pris en charge qui vous interrogera sur les éventuels effets secondaires que vous aurez pu présenter depuis la prise du traitement. Il s'assurera également que vous avez reçu les soins appropriés.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Il n'y a pas de bénéfice individuel direct à votre participation. En revanche, si les résultats de l'étude confirment notre hypothèse, c'est-à-dire que l'utilisation du Pentrox® en association à la prise en charge habituelle permet de soulager plus rapidement la douleur, alors l'utilisation du Pentrox® pourra entrer dans la prise en charge standard sur zone de saut et ainsi profiter à tous les patients présentant un traumatisme hyperalgique.

Quels sont les risques prévisibles ?

Le Pentrox® est un médicament commercialisé qui est indiqué dans le soulagement des douleurs modérés à sévères associées à un traumatisme. Les risques liés à l'étude correspondent à l'apparition d'effets indésirables suite à l'administration de Pentrox®.

Les principaux effets indésirables attendus sont les suivants :

Fréquent :	Peu fréquent :
<ul style="list-style-type: none">- Amnésie- Anxiété- Dépression- Sensations vertigineuses- Dysarthrie- Dysgueusie- Euphorie- Céphalées- Neuropathie sensitive- Somnolence- Hypotension- Toux- Sécheresse de la bouche- Nausées- Sensation d'ivresse- Sudation	<ul style="list-style-type: none">- Paresthésie- Diplopie- Gêne buccale- Fatigue- Sensation d'état anormal- Augmentation de l'appétit- Frissonnement

Le médecin responsable sera particulièrement à l'apparition de ces effets indésirables et adaptera la prise en charge si nécessaire.

Les participants qui recevront la prise en charge habituelle uniquement ne seront pas exposés à des risques supplémentaires en participant à la recherche.

Que vont devenir vos données recueillies pour la recherche ?

Un traitement pseudonymisé¹ de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Votre participation à cette recherche implique donc de collecter des données à caractère personnel vous concernant. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données pourront également, dans

¹ Votre identité sera remplacée par un code non identifiant

des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et à d'autres entités du SSA.

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement de l'investigateur principal jusqu'à la publication des résultats de la recherche. Ensuite, vos données seront archivées selon la réglementation en vigueur. Le responsable du traitement des données pour le Service de santé des armées est la Directrice centrale du SSA. Le délégué à la protection des données (DPD) est le Directeur des affaires juridiques du Ministère des Armées. Le représentant du responsable de traitement, correspondant auprès du DPD ministériel est le Pharmacien Chef des services Marcel ().

Si vous donnez votre accord, vos données pourront également être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente étude en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne. Si ces données peuvent être intéressantes pour d'autres types de recherche, vous serez alors contactés pour donner votre accord sur cette réutilisation.

Les résultats de cette recherche peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques. Cependant, vos données personnelles ne seront aucunement identifiables car elles auront été préalablement rendues confidentielles grâce à un codage particulier qui ne mentionne ni votre nom, ni votre prénom.

Conformément au Code de santé publique, vos données seront conservées pendant 15 ans à l'issue de la recherche.

Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette recherche, promue par la Direction Centrale du SSA, entre dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine conformément au Code de la santé publique.

Le recueil et l'analyse des données personnelles relèvent de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, et du règlement général sur la protection des données – RGPD (articles 6.1.f, 9.2.j et l'article 13).

Dans les conditions fixées par l'article L 1121-10 du code de la Santé publique, l'Etat assume l'indemnisation, pour les personnes qui s'y prêtent, des conséquences dommageables de la recherche.

La Direction Centrale du SSA a obtenu l'autorisation de l'ANSM en date du XX/XX/XXX et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes NOM en date du XX/XX/XXXX pour cette étude.

Vous ne pourrez pas participer à une autre étude pendant que vous participez à la présente étude. Vous pourrez participer à une autre étude dès que vous aurez réalisé la visite de fin d'étude (J14, par téléphone).

Quels sont vos droits ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude d'interrompre votre participation sans avoir à vous justifier. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur votre prise en charge éventuelle par un médecin, la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre. Votre participation, comme votre refus, n'aura aucun impact sur votre carrière ou votre aptitude professionnelle.

Les données collectées jusqu'à votre retrait de l'étude seront utilisées pour l'analyse des résultats de la recherche, sauf si vous vous y opposez, conformément à l'article L 1122-1-1 du code de la santé publique.

Votre participation à l'étude n'entraînera aucune participation financière de votre part, conformément à la loi. Tous les frais sont pris en charge par le promoteur de cette étude ou ses structures déléguées.

Vous serez informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique auprès du médecin investigateur qui aura recueilli votre consentement.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés (CNIL - loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et du règlement général sur la protection des données (RGPD), vous disposez des droits suivants :

- Le droit de demander l'accès, la rectification, l'effacement ou la limitation de vos données recueillies dans le cadre de la recherche. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique,
- Le droit de vous opposer à la collecte et à la transmission de vos données couvertes par le secret médical,
- Le droit de retirer, à tout moment, votre consentement à la collecte de vos données. Si, au cours de la recherche, vous souhaitez ne plus y participer, les données vous concernant et acquises avant le retrait de votre consentement seront exploitées par l'investigateur ou son représentant désigné, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ces dernières seront détruites.

Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur coordinateur (Dr Nicolas VERTU, nicolas.vertu@intradef.gouv.fr, 02 38 42 66 35).

En cas de difficultés, vous pouvez contacter le correspondant auprès du délégué à la protection des données ministériel (ssa.rtt.fct@intradef.gouv.fr).

Si vous estimez que vos droits informatique et libertés ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Par courrier postal à l'adresse suivante : 3 Place de Fontenoy, TSA 80715, 75334 Paris Cedex 07
- Ou en ligne sur le site <https://www.cnil.fr>.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette note d'information. Après avoir lu toutes ces informations, discuté tous les aspects avec votre médecin et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion, si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

ANNEXE 3 : AFFICHAGE D'INFORMATION PENTRAUMIL CHRONO®



Affiche PENTRAUMIL-Chrono / Réf promoteur : 2020PRI05 / N° EudraCT : 2021-001171-16

V1.0 du 13/08/2021

PENTRAUMIL-Chrono

Votre antenne médicale participe à une étude comparant :

PROTOCOLE ANTI-DOULEUR HABITUEL

Basé sur l'administration de
morphine (intraveineuse)

VS

PROTOCOLE ANTI-DOULEUR HABITUEL

Basé sur l'administration de
morphine (intraveineuse)

+

PENTHROX®

Médicament anti-douleur à inhaler
En auto-administration

Pour qui ?

Les militaires blessés

Où ?

Sur zone de saut

Pourquoi ?

Etudier si l'ajout de Penthrox® permet de soulager plus rapidement la douleur en cas de blessure hyperalgique (= très douloureuse)

Comment ça se déroule ?

J0 = Vous êtes blessé suite à un accident de saut

→ L'équipe médicale intervient

→ Vous répondez aux critères d'éligibilité

→ Vous donnez votre consentement pour participer à l'étude

→ Un tirage au sort est effectué :

* Vous bénéficiez du Penthrox® en plus du protocole anti-douleur habituel

OU

* Vous bénéficiez du protocole anti-douleur habituel seul

J1 = Appel téléphonique le lendemain de votre accident

→ Vous répondez à un questionnaire de satisfaction

J14 = Appel téléphonique 2 semaines après votre accident

→ Nous vous interrogeons sur les éventuels effets indésirables

Quels sont les risques ?

Pour consulter la liste des risques liés à l'utilisation du Penthrox®, scannez le QR code :



Pour plus d'informations, prendre rendez-vous avec le médecin référent de votre antenne médicale :



ANNEXE 4 : CONSENTEMENT ECRIT DU PATIENT



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A L'ATTENTION DU PARTICIPANT

« Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut »

PENTRAUMIL-Chrono

Je soussigné (Nom et prénom du participant),

Accepte de participer à l'étude « Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut (PENTRAUMIL-Chrono) » promue par la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

Les objectifs et les modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par (Nom et prénom du médecin investigateur).

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 1.0 du XX/03/2021 m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- Je conserverai un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement,
- J'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- J'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- J'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité ou préjudice,
- J'ai été informé(e) que pour toute anomalie détectée au cours de la recherche et concernant ma santé, j'en serais averti(e) via le médecin de mon choix,
- J'ai été avisé(e) qu'aucune indemnisation n'est prévue pour cette recherche,
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- J'ai compris que pour pouvoir participer à cette étude, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- J'ai bien été informé(e) que ma participation à cette étude durera 14 jours, et que cela implique que je ne pourrai pas participer à d'autres recherches pendant cette période,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de l'étude, ni la Direction Centrale du SSA, de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi,

- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 116) et le règlement général de protection des données s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de l'étude et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification, d'opposition, de limitation et d'effacement auprès de ce même médecin qui contactera la Direction centrale du SSA,
- J'ai compris que mes données seront conservées pendant 15 ans à partir de la fin de la recherche,
- Je certifie que je ne suis pas sous sauvegarde de la justice.

J'ai été informé(e) que les données recueillies dans le cadre de cette étude peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je peux m'y opposer à tout moment

J'autorise la réutilisation de mes données pour des recherches ultérieures dans le domaine de la prise en charge de la douleur,

Je m'oppose à la réutilisation de mes données pour des recherches ultérieures, quel que soit le domaine

Fait à, en trois exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e)

Nom et prénom du médecin

Nom et prénom du patient

le/...../202...

Signature du médecin

le/...../202...

Signature du patient précédée de la mention
« Lu et approuvé »

ANNEXE 5 : NOTICE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A DESTINATION DU PROCHE/SOIGNANT

NOTE D'INFORMATION A L'ATTENTION DU PROCHE OU DU PERSONNEL SOIGNANT INDEPENDANT

« Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut »

PENTRAUMIL-Chrono

Madame, Monsieur,

Le Docteur (nom et prénom du médecin investigateur), propose à Mme, M. (barrée les mentions inutiles) (nom et prénom du patient), de participer à une recherche concernant son état de santé.

En raison de son état qui le/la rend incapable d'exprimer son consentement, et conformément à la loi, c'est à vous, compte tenu des relations que vous entretenez avec lui/elle, que nous demandons l'autorisation de participation à cette recherche qui porte sur la **prise en charge du traumatisme hyperalgique**, c'est-à-dire des blessures qui occasionnent une vive douleur.

Cette note d'information vous détaille en quoi consiste cette étude, promue par la Direction Centrale du Service des Armées et dont le Dr Nicolas Vertu, médecin responsable d'antenne (Direction de la Médecine des Forces), est l'investigateur coordonnateur.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations de réfléchir à votre participation, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

Cette étude porte sur la **prise en charge du traumatisme hyperalgique**, c'est-à-dire des blessures qui occasionnent une vive douleur.

La **prise en charge habituelle** (ou standard) de la douleur comporte, entre autres, une injection de morphine par voie intraveineuse. La mise en œuvre sur zone de saut de cette prise en charge nécessite une importante technicité : la pose d'un scope (ou monitoring cardiaque), la pose d'une voie veineuse implique une surveillance particulière et ce durant plusieurs heures. La réalisation de ces gestes implique un délai non compressible avant que la morphine puisse être injectée et donc la douleur soulagée.

D'autres médicaments antalgiques (anti-douleur) sont indiqués dans le traumatisme hyperalgique ont déjà démontré leur efficacité **en milieu hospitalier** et présentent des caractéristiques qui pourraient les rendre plus adaptés à une **prise en charge sur zone de saut**. C'est le cas du Pentrox® qui est un médicament à inhaler.

L'étude à laquelle nous proposons à votre proche/patient de participer consiste à démontrer **sur zone de saut** que l'association du Pentrox® à la prise en charge habituelle permet de soulager la douleur plus rapidement que la prise en charge habituelle seule.

Comment se déroulera cette étude ?

Cette étude aura une durée totale de 4 ans, elle prévoit l'inclusion de 114 participants sur l'ensemble du territoire national.

Après avoir donné votre consentement, votre proche/patient sera inclus dans l'étude. Sa participation durera 14 jours.

Visite d'évaluation (J0)

Dans un premier temps, une randomisation (tirage au sort) sera réalisée pour savoir quelle prise en charge il/elle va recevoir :

- La moitié des patients recevront le Pentrox® + la prise en charge habituelle
- L'autre moitié des patients recevront la prise en charge habituelle

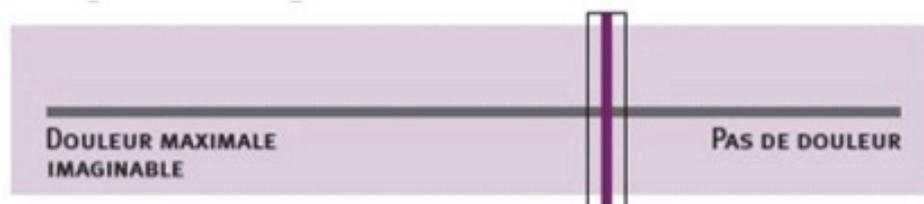
Si votre proche/patient fait partie du groupe Pentrox® en plus de la prise en charge habituelle :

Le médecin lui fera inhaler le Pentrox® le plus tôt possible.



Quelle que soit la prise en charge dont votre proche/patient bénéficiera :

Le médecin lui demandera régulièrement d'évaluer son niveau de douleur à l'aide d'une règle graduée.



Cette évaluation de la douleur sera réalisée de façon répétée (toutes les 2 min, puis toutes les 5 min) pendant 30 minutes.

Visite de suivi (J1)

Le lendemain de son accident, il/elle sera appelé(e) par le personnel soignant qui l'a pris en charge qui l'interrogera sur son niveau de satisfaction quant au traitement administré pour soulager sa douleur.

Visite de fin d'étude (J14)

Dans les 14 ± 3 jours après son accident, il/elle sera à nouveau appelé(e) par le personnel soignant qui l'a pris en charge qui l'interrogera sur les éventuels effets secondaires qu'il aura pu présenter depuis la prise du traitement. Le personnel soignant s'assurera également qu'il/elle ont reçu les soins appropriés.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Il n'y a pas de bénéfice individuel direct à sa participation. En revanche, si les résultats de l'étude confirment notre hypothèse, c'est-à-dire que l'utilisation du Pentrox® en association à la prise en charge habituelle permet de soulager plus rapidement la douleur, alors l'utilisation du Pentrox® pourra entrer dans la prise en charge standard sur zone de saut et ainsi profiter à tous les patients présentant un traumatisme hyperalgique.

Quels sont les risques prévisibles ?

Le Pentrox® est un médicament commercialisé qui est indiqué dans le soulagement des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme. Les risques liés à l'étude correspondent à l'apparition d'effets indésirables suite à l'administration de Pentrox®.

Les principaux effets indésirables attendus sont les suivants :

Fréquent :	Peu fréquent :
<ul style="list-style-type: none">- Amnésie- Anxiété- Dépression- Sensations vertigineuses- Dysarthrie- Dysgueusie- Euphorie- Céphalées- Neuropathie sensitive- Somnolence- Hypotension- Toux- Sécheresse de la bouche- Nausées- Sensation d'ivresse- Sudation	<ul style="list-style-type: none">- Paresthésie- Diplopie- Gêne buccale- Fatigue- Sensation d'état anormal- Augmentation de l'appétit- Frissonnement

Le médecin responsable sera particulièrement à l'apparition de ces effets indésirables et adaptera la prise en charge si nécessaire.

Les participants qui recevront la prise en charge habituelle uniquement ne seront pas exposés à des risques supplémentaires en participant à la recherche.

Que vont devenir vos données recueillies pour la recherche ?

Un traitement pseudonymisé² de ses données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Sa participation à cette recherche implique donc de collecter des données à caractère personnel le/la concernant. A cette fin, les données médicales le/la concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et à d'autres entités du SSA.

² Votre identité sera remplacée par un code non identifiant

Ses données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement de l'investigateur principal jusqu'à la publication des résultats de la recherche. Ensuite, vos données seront archivées selon la réglementation en vigueur. Le responsable du traitement des données pour le Service de santé des armées est la Directrice centrale du SSA. Le délégué à la protection des données (DPD) est le Directeur des affaires juridiques du Ministère des Armées. Le représentant du responsable de traitement, correspondant auprès du DPD ministériel est le Pharmacien Chef des services Marcel (ssa.rrt.fct@intradef.gouv.fr).

Si vous donnez votre accord, ses données pourront également être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente étude en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne. Si ces données peuvent être intéressantes pour d'autres types de recherche, il/elle sera alors contacté(e) pour donner son accord sur cette réutilisation.

Les résultats de cette recherche peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques. Cependant, ses données personnelles ne seront aucunement identifiables car elles auront été préalablement rendues confidentielles grâce à un codage particulier qui ne mentionne ni son nom, ni son prénom.

Conformément au Code de santé publique, ses données seront conservées pendant 15 ans à l'issue de la recherche.

Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette recherche, promue par la Direction Centrale du SSA, entre dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine conformément au Code de la santé publique.

Le recueil et l'analyse des données personnelles relèvent de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, et du règlement général sur la protection des données – RGPD (articles 6.1.f, 9.2.j et l'article 13).

Dans les conditions fixées par l'article L 1121-10 du code de la Santé publique, l'Etat assume l'indemnisation, pour les personnes qui s'y prêtent, des conséquences dommageables de la recherche.

La Direction Centrale du SSA a obtenu l'autorisation de l'ANSM en date du **XX/XX/XXX** et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes **NOM** en date du **XX/XX/XXXX** pour cette étude.

Votre proche/patient ne pourra pas participer à une autre étude pendant qu'il participera à la présente étude. Il pourra participer à une autre étude dès qu'il/elle aura réalisé la visite de fin d'étude (J14, par téléphone).

Quels sont vos droits ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que votre proche/patient participe à cette étude et d'interrompre sa participation sans avoir à vous justifier. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur sa prise en charge éventuelle par un médecin, la qualité des soins et des traitements qu'il/elle est en droit d'attendre. Votre participation, comme votre refus, n'aura aucun impact sur sa carrière ou son aptitude professionnelle.

Les données de votre proche, collectées jusqu'au retrait de l'étude, seront utilisées pour l'analyse des résultats de la recherche, sauf si vous vous y opposez, conformément à l'article L 1122-1-1 du code de la santé publique.

Sa participation à l'étude n'entraînera aucune participation financière de sa part, conformément à la loi. Tous les frais sont pris en charge par le promoteur de cette étude ou ses structures déléguées.

Votre proche/patient sera informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique auprès du médecin investigateur qui aura recueilli votre consentement.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés (CNIL - loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et du règlement général sur la protection des données (RGPD), vous disposez des droits suivants :

- Le droit de demander l'accès, la rectification, l'effacement ou la limitation des données recueillies dans le cadre de la recherche. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble des données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique,
- Le droit de vous opposer à la collecte et à la transmission des données couvertes par le secret médical,
- Le droit de retirer, à tout moment, votre consentement à la collecte de données. Si, au cours de la recherche, vous souhaitez ne plus y participer, les données acquises avant le retrait de votre consentement seront exploitées par l'investigateur ou son représentant désigné, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ces dernières seront détruites.

Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur coordinateur (Dr Nicolas VERTU, nicolas.vertu@intradef.gouv.fr, 02 38 42 66 35).

En cas de difficultés, vous pouvez contacter le correspondant auprès du délégué à la protection des données ministériel (ssa.rrt.fct@intradef.gouv.fr).

Si vous estimez que vos droits informatique et libertés ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Par courrier postal à l'adresse suivante : 3 Place de Fontenoy, TSA 80715, 75334 Paris Cedex 07
- Ou en ligne sur le site <https://www.cnil.fr>.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette note d'information. Après avoir lu toutes ces informations, discuté tous les aspects avec le médecin responsable de l'étude et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion, si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

ANNEXE 6 : CONSENTEMENT A DESTINATION D'UN TIERS



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A L'ATTENTION DU PROCHE OU DU PERSONNEL SOIGNANT INDEPENDANT

« Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut »

PENTRAUMIL-Chrono

Je soussigné(nom et prénom du proche/patient),
Accepte en qualité de proche, personnel soignant indépendant de l'étude [rayer les mentions inutiles]

que Mme, M. [rayer les mentions inutiles] (nom et prénom)
participe à l'étude : « Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut (PENTRAUMIL-Chrono) » promue par la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

Les objectifs et les modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par
..... (Nom et prénom du médecin investigateur).

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 1.0 du XX/03/2021 m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- Je conserverai un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement,
- J'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- J'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- J'ai compris que la participation de mon proche/patient est libre et que je pourrai interrompre sa participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité ou préjudice,
- J'ai été informé(e) que pour toute anomalie détectée au cours de la recherche et concernant sa santé, j'en serais averti(e) via le médecin de mon choix,
- J'ai été avisé(e) qu'aucune indemnisation n'est prévue pour cette recherche,
- Je suis conscient(e) que sa participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- J'ai compris que pour pouvoir participer à cette étude, mon proche doit être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- J'ai bien été informé(e) que sa participation à cette étude durera 14 jours, et que cela implique qu'il ne pourra pas participer à d'autres recherches pendant cette période,

- Mon consentement ne décharge en rien le médecin qui suit mon proche/patient dans le cadre de l'étude, ni la Direction Centrale du SSA, de l'ensemble de leurs responsabilités et il conserve tous les droits garantis par la loi,
- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 116) et le règlement général de protection des données s'exerce à tout moment auprès du médecin qui suit mon proche/patient dans le cadre de l'étude et qui connaît son identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification, d'opposition, de limitation et d'effacement auprès de ce même médecin qui contactera la Direction centrale du SSA.
- J'ai compris que les données de mon proche/patient seront conservées pendant 15 ans à partir de la fin de la recherche.
- Je certifie que mon proche/patient n'est pas sous sauvegarde de la justice.

J'ai été informé(e) que les données recueillies dans le cadre de cette étude peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je peux m'y opposer à tout moment

J'autorise la réutilisation de ses données pour des recherches ultérieures dans le domaine de la prise en charge de la douleur,

Je m'oppose à la réutilisation de ses données pour des recherches ultérieures, quel que soit le domaine

Fait à, en trois exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e)

Nom et prénom du médecin

Nom et prénom du proche/soignant

le/...../202...

Signature du médecin

le/...../202...

Signature du proche/soignant précédée de la mention « Lu et approuvé »

ANNEXE 7 : NOTICE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A LA POURSUITE DE L'ETUDE

NOTE D'INFORMATION A L'ATTENTION DU PARTICIPANT – POURSUITE

« Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut »

PENTRAUMIL-Chrono

Madame, Monsieur,

Vous avez été victime d'un accident sur zone de saut et vous avez été inclus dans la recherche intitulée « Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut (PENTRAUMIL-Chrono) » le/...../.....

En raison de la gravité de votre état, nous avons été dans l'impossibilité de vous demander votre consentement au préalable.

Conformément à la loi (art. L.1122-1-2 du Code de la Santé Publique), c'est à votre proche présent lors de votre accident ou à un personnel soignant indépendant de l'étude, qu'a été demandé l'accord de votre participation à cette recherche.

Cette note d'information vous détaille en quoi consiste cette étude, promue par la Direction Centrale du Service des Armées et dont le Dr Nicolas Vertu, médecin responsable d'antenne (Direction de la Médecine des Forces), est l'investigateur coordonnateur.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations de réfléchir à votre participation, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

Cette étude porte sur la **prise en charge du traumatisme hyperalgique**, c'est-à-dire des blessures qui occasionnent une vive douleur.

La **prise en charge habituelle** (ou standard) de la douleur comporte, entre autres, une injection de morphine par voie intraveineuse. La mise en œuvre sur zone de saut de cette prise en charge nécessite une importante technicité : la pose d'un scope (ou monitoring cardiaque), la pose d'une voie veineuse implique une surveillance particulière et ce durant plusieurs heures. La réalisation de ces gestes implique un délai non compressible avant que la morphine puisse être injectée et donc la douleur soulagée.

D'autres médicaments antalgiques (anti-douleur) sont indiqués dans le traumatisme hyperalgique ont déjà démontré leur efficacité **en milieu hospitalier** et présentent des caractéristiques qui pourraient les rendre plus adaptés à une **prise en charge sur zone de saut**. C'est le cas du Pentrox® qui est un médicament à inhaler.

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer consiste à démontrer **sur zone de saut** que l'association du Pentrox® à la prise en charge habituelle permet de soulager la douleur plus rapidement que la prise en charge habituelle seule.

Votre participation est entièrement libre et volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, votre refus de participer à cette étude n'aura aucun impact sur la qualité des soins prodigués et la qualité de votre prise en charge médicale.

Comment se déroulera cette étude ?

Cette étude aura une durée totale de 4 ans, elle prévoit l'inclusion de 114 participants sur l'ensemble du territoire national.

Après avoir donné votre consentement, vous serez inclus dans l'étude. Votre participation durera 14 jours.

Visite d'évaluation (J0)

Dans un premier temps, une randomisation (tirage au sort) sera réalisée pour savoir quelle prise en charge vous allez recevoir :

- La moitié des patients recevront le Pentrox® + la prise en charge habituelle
- L'autre moitié des patients recevront la prise en charge habituelle

Quel que soit la prise en charge dont vous bénéficierez, votre douleur sera évaluée régulièrement au moyen d'une échelle visuelle analogique.

Cette échelle se présente sous la forme d'une réglette ou d'une ligne droite de 100 mm. A l'une des extrémités est indiqué : absence de douleur, à l'autre : douleur insupportable. Il vous sera demandé de placer une marque entre ces 2 extrémités en fonction de l'intensité de votre douleur aux temps donnés : **toutes les 2 minutes jusqu'à 10 minutes, puis toutes les 5 minutes jusqu'à 30 minutes.**

D'autres paramètres cliniques seront également mesurés par le médecin, notamment la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la pression artérielle, et votre niveau de conscience.

Visite de suivi (J1)

Le lendemain de votre accident, vous serez appelé par le personnel soignant qui vous a pris en charge qui vous interrogera sur votre niveau de satisfaction quant au traitement administré pour soulager votre douleur.

Visite de fin d'étude (J14)

Dans les 14 ± 3 jours après votre accident, vous serez à nouveau appelé par le personnel soignant qui vous a pris en charge qui vous interrogera sur les éventuels effets secondaires que vous aurez pu présenter depuis la prise du traitement. Il s'assurera également que vous avez reçu les soins appropriés.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Il n'y a pas de bénéfice individuel direct à votre participation. En revanche, si les résultats de l'étude confirment notre hypothèse, c'est-à-dire que l'utilisation du Pentrox® en association à la prise en charge habituelle permet de soulager plus rapidement la douleur, alors l'utilisation du Pentrox® pourra entrer dans la prise en charge standard sur zone de saut et ainsi profiter à tous les patients présentant un traumatisme hyperalgique.

Quels sont les risques prévisibles ?

Les risques liés à l'étude correspondent à l'apparition d'effets indésirables suite à l'administration de Penthrox®.

Les principaux effets indésirables attendus sont les suivants :

XXX

Le médecin responsable sera particulièrement à l'apparition de ces effets indésirables et adaptera la prise en charge si nécessaire.

Les participants qui recevront la prise en charge habituelle uniquement ne seront pas exposés à des risques supplémentaires en participant à la recherche.

Que vont devenir vos données recueillies pour la recherche ?

Un traitement pseudonymisé³ de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Votre participation à cette recherche implique donc de collecter des données à caractère personnel vous concernant. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et à d'autres entités du SSA.

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement de l'investigateur principal jusqu'à la publication des résultats de la recherche. Ensuite, vos données seront archivées selon la réglementation en vigueur. Le responsable du traitement des données pour le Service de santé des armées est la Directrice centrale du SSA. Le délégué à la protection des données (DPD) est le Directeur des affaires juridiques du Ministère des Armées. Le représentant du responsable de traitement, correspondant auprès du DPD ministériel est le Pharmacien Chef des services Marcel (ssa.rrt.fct@intradef.gouv.fr).

Si vous donnez votre accord, vos données pourront également être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente étude en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne. Si ces données peuvent être intéressantes pour d'autres types de recherche, vous serez alors contactés pour donner votre accord sur cette réutilisation.

Les résultats de cette recherche peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques. Cependant, vos données personnelles ne seront aucunement identifiables car elles auront été préalablement rendues confidentielles grâce à un codage particulier qui ne mentionne ni votre nom, ni votre prénom.

Conformément au Code de santé publique, vos données seront conservées pendant 15 ans à l'issue de la recherche.

³ Votre identité sera remplacée par un code non identifiant

Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette recherche, promue par la Direction Centrale du SSA, entre dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine conformément au Code de la santé publique.

Le recueil et l'analyse des données personnelles relèvent de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, et du règlement général sur la protection des données – RGPD (articles 6.1.f, 9.2.j et l'article 13).

Dans les conditions fixées par l'article L 1121-10 du code de la Santé publique, l'Etat assume l'indemnisation, pour les personnes qui s'y prêtent, des conséquences dommageables de la recherche.

La Direction Centrale du SSA a obtenu l'autorisation de l'ANSM en date du XX/XX/XXX et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes NOM en date du XX/XX/XXXX pour cette étude.

Vous ne pourrez pas participer à une autre étude pendant que vous participez à la présente étude. Vous pourrez participer à une autre étude dès que vous aurez réalisé la visite de fin d'étude (J14, par téléphone).

Quels sont vos droits ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude d'interrompre votre participation sans avoir à vous justifier. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur votre prise en charge éventuelle par un médecin, la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre. Votre participation, comme votre refus, n'aura aucun impact sur votre carrière ou votre aptitude professionnelle.

Les données collectées jusqu'à votre retrait de l'étude seront utilisées pour l'analyse des résultats de la recherche, sauf si vous vous y opposez, conformément à l'article L 1122-1-1 du code de la santé publique.

Votre participation à l'étude n'entraînera aucune participation financière de votre part, conformément à la loi. Tous les frais sont pris en charge par le promoteur de cette étude ou ses structures déléguées.

Vous serez informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique auprès du médecin investigateur qui aura recueilli votre consentement.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés (CNIL - loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et du règlement général sur la protection des données (RGPD), vous disposez des droits suivants :

- Le droit de demander l'accès, la rectification, l'effacement ou la limitation de vos données recueillies dans le cadre de la recherche. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique,
- Le droit de vous opposer à la collecte et à la transmission de vos données couvertes par le secret médical,
- Le droit de retirer, à tout moment, votre consentement à la collecte de vos données. Si, au cours de la recherche, vous souhaitez ne plus y participer, les données vous concernant et acquises avant le retrait de votre consentement seront exploitées par l'investigateur ou son représentant désigné, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ces dernières seront détruites.

Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur coordinateur (Dr Nicolas VERTU, nicolas.vertu@intradef.gouv.fr, 02 38 42 66 35).

En cas de difficultés, vous pouvez contacter le correspondant auprès du délégué à la protection des données ministériel (ssa.rrt.fct@intradef.gouv.fr).

Si vous estimez que vos droits informatique et libertés ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Par courrier postal à l'adresse suivante : 3 Place de Fontenoy, TSA 80715, 75334 Paris Cedex 07
- Ou en ligne sur le site <https://www.cnil.fr>.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette note d'information. Après avoir lu toutes ces informations, discuté tous les aspects avec votre médecin et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion, si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE POURSUITE A L'ATTENTION DU PARTICIPANT

« Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut »

PENTRAUMIL-Chrono

Je soussigné (Nom et prénom du participant),

Accepte de participer à l'étude « Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de Pentrox® associé à une analgésie standard en comparaison de l'analgésie standard seule chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut (PENTRAUMIL-Chrono) » promue par la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

Les objectifs et les modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par (Nom et prénom du médecin investigateur).

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 1.0 du XX/03/2021 m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- Je conserverai un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement,
- J'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- J'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- J'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité ou préjudice,
- J'ai été informé(e) que pour toute anomalie détectée au cours de la recherche et concernant ma santé, j'en serais averti(e) via le médecin de mon choix,
- J'ai été avisé(e) qu'aucune indemnisation n'est prévue pour cette recherche,
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- J'ai compris que pour pouvoir participer à cette étude, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- J'ai bien été informé(e) que ma participation à cette étude durera 14 jours, et que cela implique que je ne pourrai pas participer à d'autres recherches pendant cette période,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de l'étude, ni la Direction Centrale du SSA, de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi,

- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 116) et le règlement général de protection des données s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de l'étude et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification, d'opposition, de limitation et d'effacement auprès de ce même médecin qui contactera la Direction centrale du SSA,
- J'ai compris que mes données seront conservées pendant 15 ans à partir de la fin de la recherche,
- Je certifie que je ne suis pas sous sauvegarde de la justice.

J'ai été informé(e) que les données recueillies dans le cadre de cette étude peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je peux m'y opposer à tout moment

J'autorise la réutilisation de mes données pour des recherches ultérieures dans le domaine de la prise en charge de la douleur,

Je m'oppose à la réutilisation de mes données pour des recherches ultérieures, quel que soit le domaine

Fait à, en trois exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e)

Nom et prénom du médecin

Nom et prénom du patient

le/...../202...

Signature du médecin

le/...../202...

Signature du patient précédée de la mention
« Lu et approuvé »

ANNEXE 8 : CAHIER DE RECUEIL DE DONNEES

PENTRAUMIL ChronoP

PENTRAUMIL CHRONO

NUMERO RANDOMISATION PATIENT : Sexe : M F

Lieu d'intervention : Ville :

MÉDECIN : Date événement / /

IDE : Heure événement h min

AUX SAN : Heure d'inclusion (T0) h min

ANTÉCÉDENTS (personnels, familiaux) ALLERGIES TRAITEMENTS EN COURS

	OUI	NON
Critères d'inclusion (si 1 NON = non inclus)		
Présentant un traumatisme hyperalgique non grave avec une EVA initiale ≥ 6		
Militaire en activité apte au saut en parachute (Visite médicale périodique (VMP) < 1 an)		
Affilié à un régime de sécurité sociale		
Majeur ≥ 18 ans		
Suite à un saut en parachute en ouverture automatique ou retardée		

	OUI	NON
Critères d'exclusion (si 1 OUI = exclu)		
Refus de participer à l'étude.		
Prise d'analgésiques quel qu'ils soient dans les 5h précédent traumatisme.		
Prise de Pentrox dans les 4 semaines précédentes.		
Patients participants à un autre essai clinique.		

Contre-indication à la morphine (Vidal) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients
- Insuffisance respiratoire décompensée
- Insuffisance hépatocellulaire sévère avec encéphalopathie
- Traumatisme crânien aigu, hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée
- Épilepsie non contrôlée
- Association avec buprénorphine, nalbuphine, pentazocine, naltrexone
- Allaitement

Contre-indication à l'utilisation du méthoxyflurane (Vidal) :

- Utilisation en tant qu'agent anesthésique.
- Hypersensibilité connue à PENTHROX ou à tout autre anesthésique fluoré.
- Hyperthermie maligne : hyperthermie maligne connue ou prédisposition génétique du patient ou antécédents d'effets indésirables graves du patient ou dans sa famille.
- Antécédents de signes de lésions hépatiques après utilisation de méthoxyflurane ou après une anesthésie par un hydrocarbure halogéné.
- Atteinte rénale cliniquement significative.

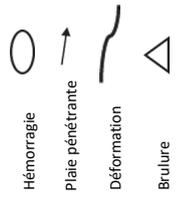
Altération du niveau de conscience quelle qu'en soit la cause, y compris traumatisme crânien, consommation de drogues ou d'alcool.

Evidence clinique d'une instabilité cardiovasculaire.

Evidence clinique d'une dépression respiratoire.

Nécessité immédiate d'une sédation/anesthésie pré hospitalière pour réduction d'une fracture

- (D)ouleur
- (AB)rasion
- (CO)lrs étranger
- (H)ématome



BILAN CIRCONSTANCIÉL : INDIQUER PAR UNE FLÈCHE LES LÉSIONS SUR SILHOUETTE

NATURE DE LA LÉSION :

BILAN INITIAL

Fonction respiratoire	Fonction circulatoire	Fonction neurologique
FR /min	Pouls FC /min PA	A <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> U ou Glasgow
SpO ₂ % sous L/min d O ₂	Radial <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> difficile <input type="checkbox"/> non	PCI <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Durée :
Respiration <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Régulier <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Pupilles <input type="checkbox"/> sym <input type="checkbox"/> asym
Spontanée <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	TRC < 3sec <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Orienté espace/temps <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Ample <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Persistance du pli cutané <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	Vertiges <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Régulière <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Traumatisme <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Vomissements <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Silencieuse <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Déformation <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	% Dernier épisode h
Tirage <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Fracture ouverte <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Environnement
Aspect des téguments <input type="checkbox"/> Suints <input type="checkbox"/> Cyanose <input type="checkbox"/> Pâleur	Pouls périphérique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Douleur EN /10
Position d'attente	Sens/motri extrémités <input type="checkbox"/> normale <input type="checkbox"/> perturbée :	T°C °C Glycémie
		Heure dernier repas h

VENTILATION

- Pas d'O2
- O2 seul
- Aérosol/Nébuliseur
- Respirateur

ABORDS VASCULAIRES

- VVP1
- Heure :
- VVP2
- Heure :
- IO 1
- Heure :

AUTRES GESTES

- Garrot artériel
- Heure :
- Réduction fracture/luxation
- Heure :
- Glapage
- Heure :
- Collier cervical
- Heure :
- MID
- Heure :
- Autres :

EFFETS INDÉSIRABLES

- 1 Amnésie
- 2 Anxiété
- 3 Sensation vertigineuse
- 4 Dysarthrie
- 5 Dysgueusie
- 6 Euphorie
- 7 Céphalées
- 8 Somnolence
- 9 Paresthésies
- 10 Confusion
- 11 Sédation
- 12 Excitation
- 13 Hallucinations
- 14 Hypotension
- 15 Diplopie
- 16 Toux
- 17 Dépression respiratoire
- 18 Appnée
- 19 Sécheresse buccale
- 20 Gêne buccale
- 21 Nausées
- 22 Sensation d'ivresse
- 23 Sensation d'état anormal
- 24 Frissonnement
- 25 Sudation
- 26 Prurit

SCORE DE RAMSAY

- 1 : malade anxieux, agité
- 2 : coopérant, calme
- 3 : répond aux ordres simples
- 4 : Endormi, réponse nette à la douleur
- 5 : Endormi, réponse faible à la douleur
- 6 : Pas de réponse

Tendance	T=0	T+2	T+4	T+6	T+8	T+10	T+15	T+20	T+25	T+30
EVA (/100)										
Score de Ramsay										
TA										
FC										
SpO2										
Traitement, dose, voie n° de lot										
Traitement, dose, voie n° de lot										
Traitement, dose, voie n° de lot										
Traitement, dose, voie n° de lot										
Mobilisation (type et heure)										
EFFET INDÉSIRABLE (indiquez numéro)										

CONCLUSION

Décision d'évacuation de la zone de saut àh

DEVENIR

- Transfert structure hospitalière :
- Prise en charge par SMUR
- Retour à l'unité
- Autres :

ANNEXE 9 : QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION PATIENT

Questionnaire J1 patient PENTRAUMIL-Chrono / Réf prom : 2020PRI05 / N° EudraCT : 2021-001171-16 V1.0 du 13/08/2021

PENTRAUMIL-Chrono – VISITE DE SUIVI (J1) Questionnaire de satisfaction - patient

Code participant : |_|_|_|-|_|_|_| Date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Nom de l'investigateur : _____

Ce questionnaire porte sur la **prise en charge de la douleur sur la zone de saut** dont vous avez bénéficié suite à votre accident de saut.

- 1) Quel est votre niveau de satisfaction concernant l'**efficacité (soulagement de la douleur)** de la prise en charge dont vous avez bénéficié ?

Absolument insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni insatisfait Ni satisfait	Plutôt satisfait	Absolument satisfait
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 2) Quel est votre niveau de satisfaction concernant la **tolérance (effets secondaires des traitements)** de la prise en charge dont vous avez bénéficié ?

Absolument insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni insatisfait Ni satisfait	Plutôt satisfait	Absolument satisfait
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 10 : QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION SOIGNANT

Questionnaire J1 soignant PENTRAUMIL-Chrono / Réf prom : 2020PRI05 / N° EudraCT : 2021-001171-16 V1.0 du 13/08/2021

PENTRAUMIL-Chrono – VISITE DE SUIVI (J1)

Questionnaire de satisfaction - soignant

Code participant : |_|_|_|-|_|_|_| Date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Nom de l'investigateur : _____

Ce questionnaire porte sur le protocole de **prise en charge de la douleur sur la zone de saut** (antalgie standard ou Pentrox® + antalgie standard) que vous avez mis en œuvre chez le patient dont le code figure ci-dessus suite à son accident de saut.

- 1) Quel est votre niveau de satisfaction concernant l'**efficacité (soulagement de la douleur)** du protocole de prise en charge de la douleur ?

Absolument insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni insatisfait Ni satisfait	Plutôt satisfait	Absolument satisfait
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 2) Quel est votre niveau de satisfaction concernant la **tolérance (effets secondaires des traitements)** du protocole de prise en charge de la douleur ?

Absolument insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni insatisfait Ni satisfait	Plutôt satisfait	Absolument satisfait
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 3) Quel est votre niveau de satisfaction concernant la **facilité de mise en œuvre (y compris la surveillance)** du protocole de prise en charge de la douleur ?

Absolument insatisfait	Plutôt insatisfait	Ni insatisfait Ni satisfait	Plutôt satisfait	Absolument satisfait
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 11 : AVIS DU COMITE DE RECHERCHE ET INNOVATION DE L'HIA ROBERT-PIQUE.



Villeneuve d'Ornon, le 26 juin 2019

HOPITAL D'INSTRUCTION DES
ARMÉES ROBERT PICQUÉ

OBJET : AVIS DU COMITE DE RECHERCHE ET D'INNOVATION DE L'HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES ROBERT PICQUÉ

Dossier enregistré sous le numéro **CR/HIARP/2019/016**

Personnes qui ont soumis le projet de recherche Clinique :
MP Nicolas VERTU 5^{ème} AMS 1^{ère} CSS
IHA Antoine BOISGARD

En date du 26 juin 2019, le Comité de recherche et d'Innovation de l'HIA Robert Picqué a examiné le projet de recherche clinique intitulé

« Intérêt du Penthrax® dans la prise en charge antalgique du militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique. Etude PENTRAUMIL CHRONO »

»

Le comité a émis un avis favorable

MC D. TRAN-VAN
Coordinateur du Comité de Recherche
et d'Innovation
de l'HIA Robert Picqué

ANNEXE 12 : LETTRE D'ACCEPTATION DU PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE PAR LA DFRI



MINISTÈRE DES ARMÉES



**DIRECTION DE LA FORMATION DE LA
RECHERCHE ET DE L'INNOVATION**

Direction

-Paris, le 29 janvier 2020

N° /ARM/SSA/DFRI/DIR
501 234

Le Médecin Général Inspecteur Hervé Fochrenbach
Directeur de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation

à

Monsieur le Médecin en Chef Marc Olivier Gelmann
Commandant de la 1ère Chefferie du Service de Santé
(à l'attention de Monsieur le MP Nicolas Vertu, 1^{er} CSS / 5ème AMS)

Objet : Lettre d'acceptation – Projet de Recherche n°2020PRI05

J'ai l'honneur de vous faire savoir que votre projet de recherche référencé 2020PRI05 et intitulé : « Intérêt du Pentrox® dans la prise en charge antalgique du militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique » « Etude PEN(throx)TRAU(matisme)MIL(itaire) chrono, a été retenu.

Cette opération de 48 mois sera enregistrée avec un financement de 24 000€ (dont 12 000€ pour le financement d'un CRF électronique) qui sera débloqué à partir de 2020. L'autorisation d'engagement (AE) budgétaire, délivrée par le centre financier de la DFRI, ne sera confirmée qu'après l'accomplissement des démarches administratives et réglementaires requises.

Dans le cadre de l'annuité 2020, toute difficulté liée à la réalisation des commandes de matériels ou des prestations de service devra faire l'objet d'un compte rendu. Un point de situation sera effectué à la fin du 1^{er} semestre.

Ce projet, d'un point de vue technique et réglementaire, est une recherche impliquant la personne humaine interventionnelle (RIPH-1) pour laquelle les démarches réglementaires suivantes s'appliquent :

- Obtenir l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM. Pour cela, vous êtes invité à vous adresser au Bureau Recherche et Innovation (BRI) de Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation (DFRI) (dfri-bri.contact.fct@intradef.gouv.fr) ;
- Se conformer à la méthodologie de référence n°001 de la CNIL si applicable. Pour cela, vous êtes invité à vous adresser au représentant du responsable de traitement de la Direction Centrale du SSA (ssa.rrt.fct@intradef.gouv.fr).

Je vous rappelle qu'un compte-rendu annuel vous sera demandé ainsi qu'un rapport de synthèse finale qui devront parvenir, par voie hiérarchique, au Bureau Recherche et Innovation de la DFRI.

Je demeure à votre disposition pour toute information complémentaire.

ANNEXE 13 : PROTOCOLE SOUMIS AU CPP

	PROTOCOLE RIPHI Médicament	 Service de santé des armées
---	-----------------------------------	---

Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une prise en charge de la douleur associant le Pentrox® à un protocole analgésique standard en comparaison du protocole analgésique standard seul chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut

PENTRAUMIL-Chrono

Version 1.0 du 13/08/2021

Référence promoteur : 2020PRI05 - N° EudraCT : 2021-001171-16

La recherche a reçu l'avis favorable du CPP NOM en date du jj/mm/aaaa et l'autorisation de l'ANSM en date du jj/mm/aaaa

Investigateur coordonnateur :

Grade, Nom, Fonction : **Médecin Principal (Dr) VERTU Nicolas**
Etablissement : 1^{ère} Chefferie du Service de Santé (1^{ère} C.S.S)
/ 6^e antenne médicale spécialisée
Adresse établissement : 6^e AMS, BA 123, rue de la base,
45140 BOULAY LES BARRES
Téléphone : 02 38 42 66 35
E-mail : nicolas.vertu@intradef.gouv.fr

Responsable scientifique de l'étude :

Grade, Nom, Fonction : **Médecin en Chef (Dr) TRAN VAN David**
Etablissement : Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué
Adresse établissement : 351, route de Toulouse, 33140 Villenave d'Ornon
Téléphone : 05 56 84 70 00
E-mail : david.tranvan@intradef.gouv.fr

Promoteur : **Direction Centrale du Service de Santé des Armées**
Site de Vincennes, 60, boulevard du général Martial Valin CS
21623
75509 Paris Cedex 15

Contact : Pharmacien en Chef Christophe Renard
Etablissement : Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation –
Division Recherche et Innovation
Adresse établissement : DFRI Ilot Val-de-Grâce Bât. 8 3^{ème} étage 1 place Laveran 75230
Paris cedex 05
Téléphone : 01 40 51 41 03
Fax : 01 40 51 41 14
E-mail : christophe1.renard@intradef.gouv.fr

HISTORIQUE DES VERSIONS DU PROTOCOLE

Section réservée au promoteur

N° de version	Date	Motifs des modifications
1.0	13/08/2021	Version soumise lors de la demande d'AEC initiale

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une prise en charge de la douleur associant le Pentrox® à un protocole analgésique standard en comparaison du protocole analgésique standard seul chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut.

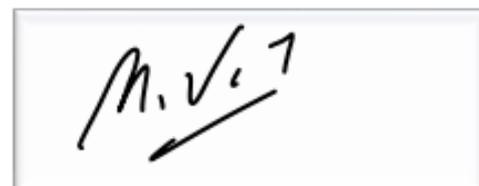
PENTRAUMIL-Chrono

Ce protocole a été lu et approuvé à la date notée en en-tête.

Les deux parties s'engagent à mener la recherche conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Investigateur coordonnateur

Médecin principal (Dr) Nicolas VERTU
1^{ère} Chefferie du Service de Santé (1^{ère} C.S.S)
6^e antenne médicale spécialisée d'Orléans-Bricy



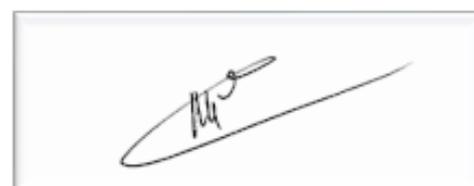
Responsable scientifique

Médecin en Chef (Dr) David TRAN VAN
Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué



Promoteur

Direction centrale du service de santé des armées
Représenté par le Médecin Général Inspecteur Nathalie KOULMANN
Directrice de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation



**CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES.
AUCUNE INFORMATION NON PUBLIEE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ETRE DIVULGUEE SANS
AUTORISATION ECRITE PREALABLE DE LA DIRECTION CENTRALE DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES.**

RESUME DE LA RECHERCHE

Promoteur	Direction Centrale du Service de Santé des Armées
Personne qui dirige et surveille la recherche	Médecin Principal (Dr) VERTU Nicolas 1ere Chefferie du Service de Santé (1ere C.S.S) / 6 ^e antenne médicale spécialisée
Titre	Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une prise en charge de la douleur associant le Pentrox® à un protocole analgésique standard en comparaison du protocole analgésique standard seul chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut
Justification /contexte	<p>La gestion de la douleur chez un patient hyperalgique (EVA \geq 60 mm) suite à un traumatisme aigu est l'un des points clé de la prise en charge médicale initiale.</p> <p>La prise en charge de la douleur chez un patient hyperalgique (avec une EVA \geq 60 mm) repose sur l'utilisation de morphine en titration intraveineuse, nécessitant la mise en place d'un abord vasculaire périphérique ainsi qu'une surveillance continue multi paramétrique. Du fait des effets secondaires, il est en-effet nécessaire de monitorer différents paramètres vitaux (fréquence respiratoire, saturation périphérique en oxygène, tension artérielle). Le délai avant l'obtention d'une antalgie efficace va donc obligatoirement être allongé du fait du conditionnement du patient. Il dépendra ensuite des propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique propres à la morphine.</p> <p>Le Pentrox®, dispositif d'auto-inhalation de méthoxyflurane, a récemment obtenu l'AMM dans la prise en charge des douleurs traumatiques modérées à sévères. Il permet l'administration par inhalation d'un agent anesthésique volatile halogéné possédant des propriétés antalgiques. Il ne nécessite aucune voie d'abord intraveineuse, ni de surveillance paramétrique particulière. Sa mise en œuvre est très rapide, et ses premiers effets antalgiques se font sentir en seulement cinq à six inhalations.</p> <p>Dans des contextes pour lesquels la rapidité de prise en charge est primordiale car conditionnant la poursuite des activités ou la mise à l'abri des personnels traités (zone de saut, milieux hostiles, situation de combat, ...), il semblerait très intéressant de pouvoir avoir recours au médicament apportant le meilleur rapport efficacité / délai d'action.</p> <p>Le Pentrox®, de par sa forme inhalée, pourrait apporter une plus-value intéressante en termes de rapidité de prise en charge. Cependant, aucune</p>

	<p>étude à l'heure actuelle ne s'est attachée à comparer son efficacité antalgique versus pallier 3 tel que la morphine dans une population de patients hyperalgiques, ni ne décrit précisément sa cinétique d'action initiale.</p>
<p>Objectifs</p>	<p>L'objectif principal de cette étude est de démontrer la supériorité de la prise en charge associant le Pentrox® à un protocole analgésique standard (AS) vs. protocole analgésique standard seul sur le délai de soulagement de la douleur (antalgie efficace) chez des patients militaires adultes présentant une douleur sévère (EVA ≥ 60 mm) suite à un traumatisme survenu secondairement à un saut en parachute. La définition de l'antalgie efficace utilisée sera celle utilisée en <u>pré-hospitalier</u>, c'est-à-dire la perte de 30 mm d'EVA par rapport à la valeur de l'EVA recueillie à l'inclusion.</p> <p>Les objectifs secondaires sont les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comparer le délai de soulagement de la douleur (antalgie efficace) entre les 2 bras de traitement (bras « Pentrox® + AS » vs. bras « AS »). La définition de l'antalgie efficace utilisée sera celle utilisée en <u>milieu hospitalier</u>, c'est-à-dire une EVA ≤ 30 mm. 2. Comparer la réduction du score de douleur en fin de prise en charge entre les 2 bras. 3. Comparer l'évolution du score de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge antalgique entre les 2 bras. 4. Comparer le délai avant décision d'évacuation des patients entre les 2 bras. 5. Comparer la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras. 6. Comparer l'évolution du niveau de sédation au cours des 30 premières minutes de prise en charge antalgique entre les 2 bras. 7. Comparer les traitements et manœuvres utilisés au cours de la prise en charge en dehors du médicament expérimental entre les 2 bras. 8. Comparer le niveau de satisfaction des <u>patients</u> concernant l'efficacité du traitement antalgique entre les 2 bras. 9. Comparer le niveau de satisfaction des <u>patients</u> concernant la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras. 10. Comparer le niveau de satisfaction des <u>soignants</u> concernant l'efficacité du traitement antalgique entre les 2 bras.

	<p>11. Comparer le niveau de satisfaction des <u>soignants</u> concernant la tolérance du patient vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras.</p> <p>12. Comparer le niveau de satisfaction des <u>soignants</u> quant à la facilité de mise en œuvre du traitement antalgique entre les 2 bras.</p>
Schéma de la recherche	<p>Il s'agit d'une recherche impliquant la personne humaine interventionnelle (RIPH 1) portant sur un médicament à usage humain.</p> <p>C'est une étude pragmatique, prospective, multicentrique, randomisée, ouverte, en groupes parallèles.</p> <p>Les patients seront randomisés dans l'un des 2 bras suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bras « Pentrox® + antalgie standard (AS) » : prise en charge antalgique par administration initiale de Pentrox associée à un protocole d'antalgie standard – Bras « AS » : protocole d'antalgie standard seul
Critères d'évaluation	<p>Le critère d'évaluation principal est le délai de soulagement de la douleur (antalgie efficace), dans sa définition pré-hospitalière, c'est-à-dire la durée entre la randomisation (T0) et la perte de 30 mm d'EVA par rapport à la valeur de l'EVA recueillie à l'inclusion.</p> <p>Les critères d'évaluation secondaires sont :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai de soulagement de la douleur dans sa définition hospitalière, c'est-à-dire la durée (en minutes) entre la randomisation (T0) et l'obtention d'un score d'EVA ≤ 30 mm. 2. <ul style="list-style-type: none"> ○ Différence entre le score maximum et minimum de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge ; ○ Différence absolue d'intensité de la douleur (Pain Intensity Difference, PID) mesurée à l'aide de l'EVA à 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25 et 30 min après T0 ; ○ Différence relative d'intensité de la douleur mesurée à l'aide de l'EVA à 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 et 30 min après T0 ; ○ Différence moyenne d'intensité de la douleur (SPID) pendant 30 minutes ; ○ % SPID33 3. Evolution du score de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge. 4. Durée (en minutes) entre la randomisation du patient (T0) et la décision d'évacuation de la zone de saut.

	<p>5. Nombre et type d'événements indésirables (graves et non graves, attendus et inattendus) apparaissant entre la randomisation et la visite de fin d'étude.</p> <p>6. Evolution du score de Ramsay au cours des 30 premières minutes de prise en charge.</p> <p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Description de l'ensemble des traitements administrés au cours de la prise en charge (y compris les traitements antalgiques et sédatifs concomitants) : types de médicament, doses, périodes d'administration, et durée du traitement ; ○ Description des manœuvres effectuées. <p>8. Score de satisfaction des patients concernant l'efficacité du traitement antalgique recueilli par questionnaire téléphonique à J1.</p> <p>9. Score de satisfaction des patients concernant la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique recueilli par questionnaire téléphonique à J1.</p> <p>10. Score de satisfaction des soignants concernant l'efficacité du traitement antalgique recueilli par questionnaire téléphonique à J1.</p> <p>11. Score de satisfaction des soignants concernant la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique recueilli par questionnaire téléphonique à J1.</p> <p>12. Score de satisfaction des soignants quant à la facilité de mise en œuvre du produit antalgique utilisé recueilli par questionnaire téléphonique à J1.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Etre victime d'un traumatisme hyperalgique non grave avec un score de douleur EVA initiale ≥ 60 mm ; - Etre blessé suite à un saut en parachute en ouverture automatique ou retardée. - Etre militaire apte au saut en parachute¹ ; - Etre majeur (âge ≥ 18 ans) ;

¹ Le militaire parachutiste bénéficie d'un suivi médical particulier puisqu'il est tenu de faire une visite médicale tous les ans, alors qu'elle est obligatoire tous les deux ans dans le reste des armées. Lors de cette visite annuelle, un état des lieux sur l'aptitude au saut en parachute est réalisé. **La plupart des contre-indications au Pentrox® en terme de comorbidités antérieures représentent des critères d'inaptitude médicale stricte au parachutisme en milieu militaire** et ne concerne donc pas la population éligible.

	<ul style="list-style-type: none"> - Etre affilié à un régime de sécurité sociale.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Refus de participer à l'étude ; - Etre mineur (âge < 18 ans) ; - Femme enceinte, allaitante ou parturiente ; - Prise d'antalgique(s) quel qu'ils soient dans les 5h précédent le traumatisme ; - Prise de Pentrox® dans les 4 semaines précédant le traumatisme ; - Etre inclus dans une autre RIPH ; - Présenter une contre-indication à la prise en charge analgésique standard, en particulier à l'administration de morphine ; - Présenter une contre-indication à l'administration de méthoxyflurane ; - Troubles de la conscience : score de Glasgow < 13.
Déroulement de l'étude	<p>L'étude sera décomposée en 4 temps :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Information préalable concernant l'étude, réalisée au moyens d'affiches et de la diffusion de la note d'information. Cette information préalable sera réalisée dans les centres investigateurs, c'est-à-dire dans les antennes médicales participant à l'étude. 2. Visite d'inclusion et visite d'évaluation (J0), réalisées sur la zone de saut. L'équipe investigatrice impliquée sera l'équipe médicale de l'antenne médicale chargée du soutien de la zone de saut concernée. 3. Visite de suivi (J1), réalisée au téléphone. 4. Visite de fin d'étude (J14), réalisée au téléphone.
Nombre de sujets	114
Nombre prévu de centres	6
Analyse statistique	<p>Pour répondre à l'objectif principal concernant l'analyse du délai nécessaire avant le soulagement du patient, un modèle à risques proportionnels de Cox sera utilisé. Le succès est défini comme le premier moment où le patient atteindra une baisse de 30 mm par rapport à la valeur de l'EVA recueillie à l'inclusion. L'échec est défini comme l'absence d'une diminution de 30 mm d'EVA durant les 30 premières minutes de prise en charge, le changement de traitement dans le bras ou le décès. Dans un premier temps l'analyse sera univariée puis les variables significatives ($p < 0.20$) seront ajoutées au modèle multivarié en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant (<i>backward</i>) jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque de 5%.</p>
Durée de la recherche	Durée de la période d'inclusion : 36 mois

	Durée du traitement : 30 minutes Durée de participation de chaque patient : 14 jours Durée des analyses statistiques : 12 mois Durée totale de la recherche : 48 mois
--	--

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

La gestion de la douleur chez un patient hyperalgique ($EVA \geq 60$ mm) suite à un traumatisme aigu est l'un des points clé de la prise en charge médicale initiale. Dans les services d'accueil des urgences, environ 50% des patients ne seraient pas suffisamment soulagés (1–3) et lorsqu'ils reçoivent un traitement, 30% ne sont pas satisfaits de l'efficacité. Les soignants ont tendance à sous-évaluer le score de la douleur chez les patients et donc à ne pas traiter avec le bon arsenal thérapeutique (3). Actuellement, la prise en charge de la douleur repose sur différentes molécules (médicaments antalgiques de palier 1, 2 ou 3) dont l'administration peut se faire par voie inhalée, orale ou intraveineuse par des personnels médicaux ou paramédicaux formés (4,5). Leur administration et cinétique d'action est plus ou moins rapide et a pour objectif la maîtrise de la douleur avec stabilisation de l'EVA à un seuil tolérable pour le patient durant la prise en charge.

La prise en charge de la douleur chez un patient hyperalgique (avec une $EVA \geq 60$ mm) repose sur l'utilisation de morphine en titration intraveineuse (6), nécessitant la mise en place d'un abord vasculaire périphérique ainsi qu'une surveillance continue multi paramétrique. Du fait des effets secondaires, il est en-effet nécessaire de monitorer différents paramètres vitaux (fréquence respiratoire, saturation périphérique en oxygène, tension artérielle). Le délai avant l'obtention d'une antalgie efficace va donc obligatoirement être allongé du fait du conditionnement du patient. Il dépendra ensuite des propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique propres à la morphine.

Le Pentrox[®], dispositif d'auto-inhalation de méthoxyflurane, a récemment obtenu l'AMM dans la prise en charge des douleurs traumatiques modérées à sévères. Il permet l'administration par inhalation d'un agent anesthésique volatil halogéné possédant des propriétés antalgiques. Il ne nécessite aucune voie d'abord intraveineuse, ni de surveillance paramétrique particulière. Sa mise en œuvre est très rapide, et ses premiers effets antalgiques se font sentir en seulement cinq à six inhalations.

Dans des contextes pour lesquels la rapidité de prise en charge est primordiale car conditionnant la poursuite des activités ou la mise à l'abri des personnels traités (zone de saut, milieux hostiles, situation de combat, ...), il semblerait très intéressant de pouvoir avoir recours au médicament apportant le meilleur rapport efficacité / délai d'action.

Le Pentrox[®], de par sa forme inhalée, pourrait apporter une plus-value intéressante en termes de rapidité de prise en charge. Cependant, aucune étude à l'heure actuelle ne s'est attachée à comparer son efficacité antalgique versus palier 3 tel que la morphine dans une population de patients hyperalgiques, ni ne décrit précisément sa cinétique d'action initiale.

1.1. État actuel des connaissances

Le Pentrox[®] se différencie des autres thérapeutiques utilisées en traumatologie par sa voie de diffusion inhalée qui permet non seulement une administration instantanée mais également une auto-administration et une auto-gestion de la quantité de gaz inhalé. Il libère ainsi les soignants à d'autres tâches, permet de surseoir à la pose d'une voie veineuse périphérique diminuant ainsi les effets indésirables liés à leur installation (douleur du patient, inconfort du cathéter, accident d'exposition au sang par le soignant, manipulation d'aiguilles...).

Le Pentrox® apparaît comme une thérapeutique de choix dans le cadre de la prise en charge de blessés en milieu hostiles, de blessés multiples ou sur théâtres de guerre. L'armée anglaise commence par exemple à s'intéresser à ce produit pour ses troupes (7) : son action rapide permettrait de limiter l'exposition des soignants au cours des différentes prises en charges sur des théâtres de guerre. Par ailleurs, dans des situations d'afflux saturants de blessés, ce produit permettrait de libérer les équipes médicales d'un protocole de titration morphinique chronophage, d'une surveillance étroite de ses effets indésirables (sommolence, dépression respiratoire) et ainsi de se concentrer sur les autres thérapeutiques d'urgence à réaliser, sans toutefois négliger la prise en charge de la douleur.

Son conditionnement lui permet de plus de résister à des températures allant jusqu'à 45°, pouvant être rencontrées sur les théâtres d'opération, sans perte d'efficacité.

Peu d'études de bon niveau de preuve se sont attachées à comparer le Pentrox® aux autres antalgiques utilisés dans le cadre de l'urgence. Avant l'obtention de l'AMM française, une étude australienne a comparé le méthoxyflurane avec le fentanyl intra-nasal dans le cadre de douleurs d'origine viscérale. Le délai d'action était plus rapide avec le méthoxyflurane mais l'antalgie ensuite plus efficace avec le fentanyl intra-nasal (8). Une étude française n'a par ailleurs pas retrouvé de différence significative entre le méthoxyflurane et un mélange équimolaire en oxygène et protoxyde d'azote (MEOPA) lors de la réfection pansements de patients brûlés (9).

Plusieurs études ont été initiées depuis la mise sur le marché du Pentrox® en France. L'étude PenASAP (10) est un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double-aveugle, évaluant la rapidité de soulagement de patients se présentant aux urgences avec une douleur d'origine traumatique modérée (EVA 40-59 mm) à sévères (EVA 60-100 mm). Les résultats nous enseignent une supériorité des antalgiques classiques avec Pentrox® versus antalgiques classiques et placebo, un soulagement plus rapide de la douleur dans le bras Pentrox® et une efficacité du traitement augmenté dans le groupe EVA 60-100 mm. En Italie, l'étude MEDITA (11), étude prospective, randomisée, contrôlée, ouverte et multicentrique. Avec un effectif de 274 patients présentant un traumatisme de membre, elle a permis de comparer la prise en charge antalgique par méthoxyflurane inhalé aux principaux antalgiques recommandés selon l'EVA (paliers 1 à 3). Dans l'analyse du sous-groupe « douleur sévère » (EVA > 70 mm), elle a pu démontrer un temps médian de soulagement de la douleur de 9 min pour le groupe méthoxyflurane versus 15 min pour le groupe morphine. La réduction de l'EVA était également meilleur dans le groupe méthoxyflurane versus le groupe morphine. InMEDIATE, étude similaire réalisée en Espagne (12), met en évidence une efficacité supérieure du méthoxyflurane comparé aux autres antalgiques recommandés en termes de temps médian de premiers effets antalgiques, de délai avant premier soulagement ainsi que de pic de soulagement.

Il est cependant important de souligner que la plupart de ces études ont été financées par le laboratoire Mundipharma. La conduite de travaux complémentaires et indépendants semble une nécessité.

1.1.1. Présentation de la pathologie / problème de santé et connaissances actuelles

Dans le cadre de la médecine pré hospitalière, et plus spécifiquement concernant le soutien santé des activités militaires aéroportées, un blessé présentant un traumatisme aigu sera pris en charge par une équipe médicale en général constituée d'un personnel péri médical, d'un infirmier et d'un médecin. Le responsable du soutien procède alors à un interrogatoire et examen clinique à la recherche des

différents traumatismes et de leurs complications qui peuvent nécessiter un renfort médical, s'il n'est pas déjà sur les lieux. Il déroule ensuite la prise en charge médicale en fonction de ses compétences et en suivant d'éventuels protocoles existants (protocole antalgique par exemple). Une fois soulagé et conditionné, le blessé est évacué de la zone de saut vers la structure adaptée à son traumatisme (antenne médicale ou hôpital de rattachement).

La prise en charge de la douleur en ville comme dans le milieu militaire repose sur les recommandations actuelles de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) en collaboration avec la société française de médecine d'urgence (SFMU). Tout d'abord, l'intensité de la douleur doit être évaluée, le plus souvent grâce à l'échelle EVA douleur :

- Score entre 10 et 39 mm : la prise en charge débutera par un antalgique de palier 1 seul, le plus souvent par voie intraveineuse.
- Score entre 40 et 59 mm : prise en charge par un palier 2 pouvant être associé à un palier 1,
- Score entre 60 et 100 mm : prise en charge avec un palier 3 pouvant être associé à un palier 1. La titration de morphine démarre par un bolus de 0,05 mg/kg. L'EVA est rapportée toutes les 5 min. La titration s'arrête quand le patient est soulagé ($EVA \leq 30$ mm), somnolent ou présente un effet indésirable (pauses respiratoires...) (13).

Si au fur et à mesure des scores EVA, le patient n'est pas soulagé, le soignant peut procéder à l'escalade thérapeutique qui consiste à administrer un antalgique supérieur à celui déjà utilisé.

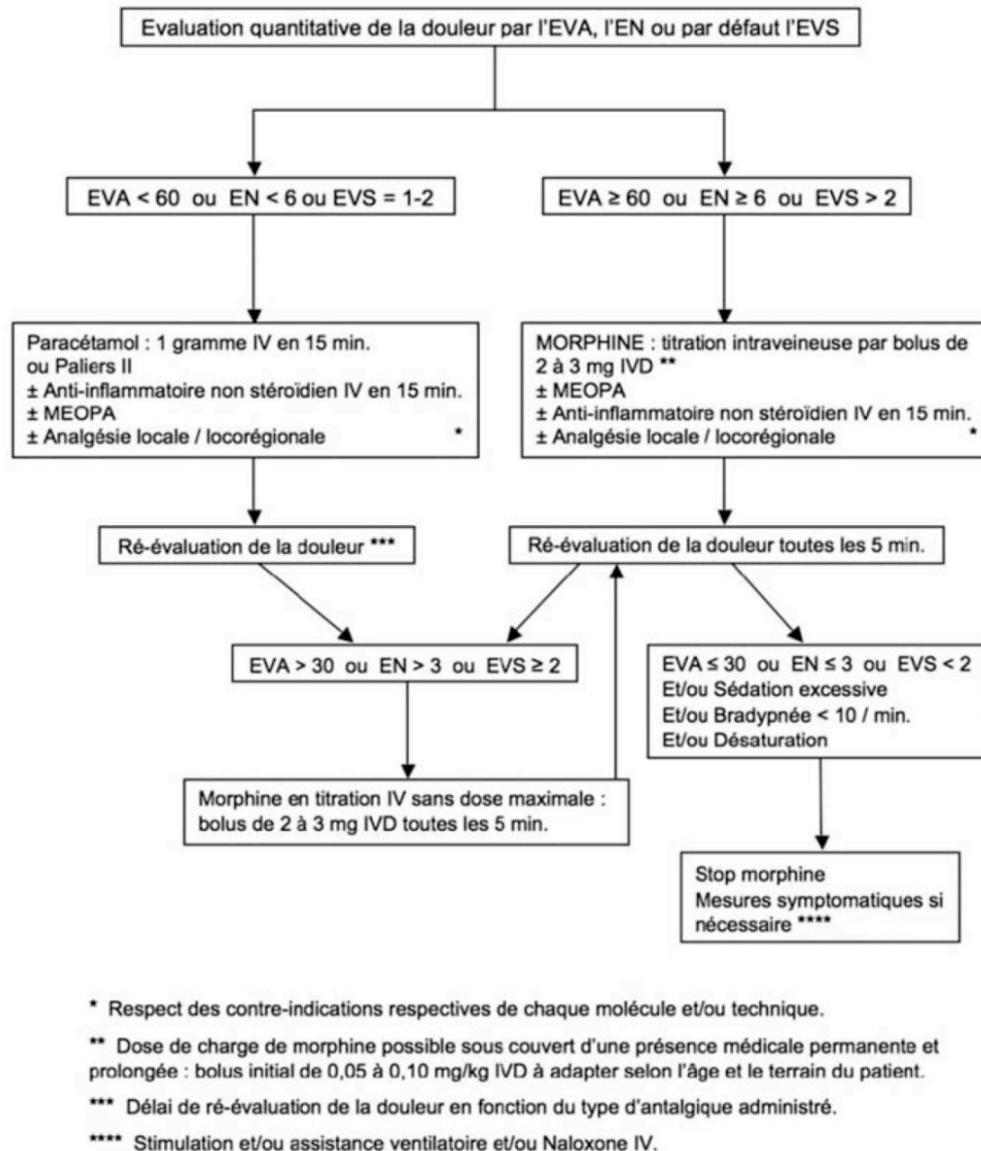


Figure 1. Résumé des indications antalgiques dans la prise en charge de la douleur (6).

1.1.2. Connaissances actuelles sur les explorations prévues par le protocole

Usage du Pentrox® dans la prise en charge du traumatisme hyperalgique

Le méthoxyflurane est un hydrocarbure fluoré de la famille des halogénés. Il possède des propriétés analgésiques et anesthésiques à haute dose liées à la perturbation de la transmission de l'influx nerveux au niveau des récepteurs NMDA (14). Il était utilisé comme agent anesthésique dans les années 1960. Son utilisation a été rapidement abandonnée pour cause de néphrotoxicité à haute dose.

Le Pentrox®, dispositif médical d'auto-inhalation de méthoxyflurane, est commercialisé depuis 1993 en Australie et 2002 en Nouvelle-Zélande. Il permet l'administration de méthoxyflurane à des doses bien inférieures aux doses toxiques et est utilisé dans le cadre de l'analgésie pré-hospitalière (15) mais également pour des gestes invasifs douloureux tels que les pansements des grands brûlés, les parturientes, les biopsies et les coloscopies (14).

Son délai d'action est rapide, dès 6 à 10 inhalations (30 secondes), et est maximal à 15 minutes. La durée d'action est de 30 minutes si la prise est continue et peut aller jusqu'à plus d'1h en prise intermittente (16,17). Les principaux effets indésirables décrits sont une somnolence, sensations vertigineuses, céphalées, nausées, dysgueusie.

L'étude STOP!, étude prospective, randomisée, multicentrique contrôlée en double-aveugle (18) comparant le Pentrox® à un placebo, a permis l'obtention de l'AMM française en juin 2016 pour la prise en charge des douleurs traumatiques modérées à sévères. Elle a inclus 300 patients dont 151 pour le bras méthoxyflurane (2 patients n'ont pas reçu le traitement) et 149 pour le bras placebo selon un ratio 1:1. Le critère de jugement principal était l'EVA, recueilli entre la valeur initiale et toutes les 5 minutes jusqu'à 20 minutes. Le méthoxyflurane a montré une supériorité significative versus le placebo ($p < 0,0001$) en terme d'effet antalgique.

Depuis lors, le Pentrox® est régulièrement utilisé dans la prise en charge des blessés traumatiques au sein des antennes médicales du service de santé des armées et disponible en prescription par les infirmières d'accueil et d'orientation aux portes des urgences des hôpitaux Percy (Clamart), Laveran (Marseille) et Robert Picqué (Bordeaux).

Prise en charge standard du traumatisme hyperalgique

La prise en charge de la douleur chez un patient hyperalgique repose sur l'utilisation de morphine en titration intraveineuse (6). La morphine est un opiacé dérivé de l'opium utilisé dans la prise en charge des douleurs sévères et/ou rebelles aux antalgiques de paliers inférieurs chez l'adulte et l'enfant. Elle est disponible sous plusieurs modes d'administration : voie orale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intra-nasale péridurale, intrathécale. Le délai d'action est difficilement interprétable du fait d'une importante variabilité interindividuelle de l'administration de morphine. Cependant, il a été constaté que le délai d'action correspondant au temps nécessaire pour atteindre 80% de la concentration sanguine efficace était de 6 minutes (19) pour la voie intraveineuse.

La morphine n'a pas de dose maximale d'administration. Les effets indésirables suivants sont à surveiller et doivent conduire à l'arrêt ou la réduction de la posologie de l'opiacé (20) :

- Somnolence, myosis extrême, hypotension, hypothermie
- Sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations;
- Dépression respiratoire avec au maximum apnée;
- Augmentation de la pression intracrânienne,
- Dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale;
- Prurit et rougeur.

1.2. Hypothèses de la recherche

De par son mode d'action (inhalé) et sa facilité d'emploi (pas de pose de voie veineuse périphérique ni de conditionnement nécessaire), l'**hypothèse de la recherche** est que **le Pentrox[®], associé à un protocole d'analgésie standard, permettra l'obtention plus rapide d'une antalgie efficace que le protocole d'analgésie standard seul** chez les militaires blessés sur zone de saut.

1.3. Retombées attendues

L'utilisation précoce du Pentrox[®] pourrait concourir à une meilleure prise en charge de la douleur des militaires blessés sur zone de saut, en diminuant rapidement et durablement le ressenti douloureux du patient. S'il elle s'avérait concluante, cette étude pourrait faire évoluer les protocoles antalgie en utilisant le Pentrox[®] en priorité pour tout sujet présentant une blessure traumatique hyperalgique. Ainsi, l'utilisation habituelle dans ces circonstances de molécules antalgiques de type pallier 3 ou kétamine pourrait s'en retrouver réduit, limitant de facto la survenue d'effets indésirables liés à leur utilisation, et laissant la possibilité d'un transport non médicalisé vers la structure de soin la plus adaptée. De même, l'obtention d'une antalgie efficace plus rapide pourrait permettre une évacuation plus rapide de la zone de saut (ou des zones dangereuses en général).

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de **démontrer la supériorité de la prise en charge associant le Pentrox[®] à un protocole analgésique standard (AS) vs. protocole analgésique standard seul sur le délai de soulagement de la douleur** (antalgie efficace) chez des patients militaires adultes présentant une douleur sévère (EVA \geq 60 mm) suite à un traumatisme survenu secondairement à un saut en parachute. La définition de l'antalgie efficace utilisée sera celle utilisée en **pré-hospitalier**, c'est-à-dire la **perte de 30 mm d'EVA par rapport à la valeur de l'EVA recueillie à l'inclusion**.

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

1. Comparer le **délai de soulagement de la douleur** (antalgie efficace) entre les 2 bras de traitement (bras « Pentrox[®] + AS » vs. bras « AS »). La définition de l'antalgie efficace utilisée sera celle utilisée en **hospitalier**, c'est-à-dire une **EVA \leq 30 mm**.
2. Comparer la réduction du score de douleur en fin de prise en charge entre les 2 bras.
3. Comparer l'évolution du score de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge antalgique entre les 2 bras.
4. Comparer le délai avant décision d'évacuation des patients entre les 2 bras.
5. Comparer la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras.
6. Comparer l'évolution du niveau de sédation au cours des 30 premières minutes de prise en charge antalgique entre les 2 bras.

7. Comparer les traitements et manœuvres utilisés au cours de la prise en charge en dehors du médicament expérimental entre les 2 bras.
8. Comparer le niveau de satisfaction des patients concernant l'efficacité du traitement antalgique entre les 2 bras.
9. Comparer le niveau de satisfaction des patients concernant la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras.
10. Comparer le niveau de satisfaction des soignants concernant l'efficacité du traitement antalgique entre les 2 bras.
11. Comparer le niveau de satisfaction des soignants concernant la tolérance du patient vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras.
12. Comparer le niveau de satisfaction des soignants quant à la facilité de mise en œuvre du traitement antalgique entre les 2 bras.

3. SCHEMA DE L'ETUDE

3.1. Type d'essai

Il s'agit d'une recherche impliquant la personne humaine interventionnelle (RIPH 1) portant sur un médicament à usage humain.

3.2. Plan expérimental

C'est une étude pragmatique, prospective, multicentrique, randomisée, ouverte, en groupes parallèles.

Les patients seront randomisés dans l'un des 2 bras suivants :

- **Bras « Pentrox® + antalgie standard (AS) »** : prise en charge antalgique par administration initiale de Pentrox associée à un protocole d'antalgie standard (tel que décrit dans la Figure 1, §1.1.1, dans le respect des recommandations en vigueur (6))
- **Bras « AS »** : protocole d'antalgie standard seul

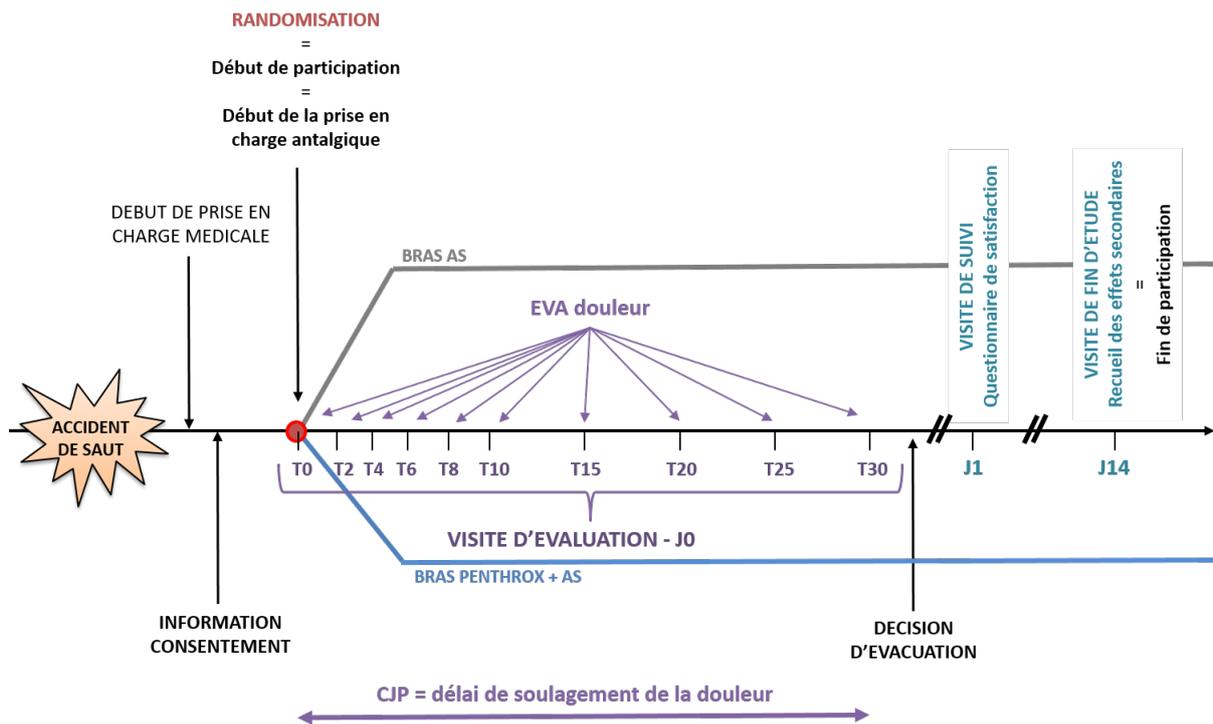


Figure 2. Schéma de l'étude

3.2.1. Actes à l'étude

Prise en charge antalgique par administration initiale de Pentrox® :

Le Pentrox® est un dispositif inhalateur délivrant du méthoxyflurane. À l'arrivée sur la zone d'accident, l'équipe investigatrice pratique un bilan sommaire des lésions présentées par le blessé et délivre immédiatement le dispositif au sujet blessé. Il se présente sous la forme d'un boîtier que le sujet prend dans sa main et dans lequel il inhale. Son administration est contre-indiquée si le sujet présente des troubles de la conscience (score de Glasgow < 13), une instabilité clinique cardiovasculaire ou respiratoire, une insuffisance rénale aiguë, une insuffisance hépatique, une hyperthermie maligne ($T > 40^{\circ}\text{C}$) ou un antécédent d'allergie au méthoxyflurane ou à un autre anesthésique fluoré.

L'équipe soignante déroule ensuite une prise en charge habituelle en déséquipant le blessé, mettant en place une surveillance multiparamétrique et conditionnant le blessé pour mise en place d'un traitement intra veineux éventuel (pose de voie veineuse périphérique).

3.2.2. Actes de comparaison

Prise en charge antalgique standard :

A l'arrivée sur la zone d'accident, l'équipe investigatrice pratique un bilan sommaire des lésions, déséquipe le sujet (retrait du sac du parachute, retrait du treillis et des rangers si nécessaire), pose un scope monitorant la fréquence cardiaque, la saturation périphérique en oxygène et la tension artérielle. L'infirmier pose une voie veineuse périphérique qui servira à la titration en morphine intraveineuse et à l'administration d'autres antalgiques de pallier 1. Son administration est contre-indiquée si le patient présente une instabilité hémodynamique, cardiovasculaire ou respiratoire, des troubles de la conscience, un antécédent d'allergie à la morphine ou un traumatisme crânien aigu.

3.3. Randomisation

La liste de randomisation sera établie et conservée par le biostatisticien de la Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation du SSA.

4. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

4.1. Modalités de recrutement

Le recrutement des participants aura lieu directement sur la zone de saut, dans les minutes suivant leur blessure.

Information préalable

Aussi, afin de favoriser une information des éventuels participants dans les meilleures conditions possibles, c'est-à-dire avant la blessure, les moyens suivants seront mis en œuvre :

- Des affiches présentant l'étude seront collées dans chacun des centres investigateurs, dans des endroits stratégiques accessibles à tous les militaires (réfectoire, salles de sport, bureaux compagnies, ...). Un numéro de téléphone permettra de joindre le médecin investigateur principal du centre en cas de question sur l'étude.
- Une information sera réalisée par les médecins investigateurs lorsqu'ils verront les militaires en visite médicale périodique (visite annuelle).
- Des séances d'information seront organisées régulièrement dans les centres investigateurs, à destinations des militaires.

Visite d'inclusion

La participation à l'étude sera proposée par l'investigateur, c'est-à-dire le médecin responsable du soutien médical, aux patients répondant aux critères d'éligibilité. Les patients seront informés oralement par le médecin sur zone et recevront une notice d'information les informant des objectifs et des modalités de l'étude, du recueil et du traitement informatique de données de santé les concernant et de leur droit de retrait de l'étude sans avoir à se justifier.

Dans la mesure du possible, le consentement écrit du patient sera recueilli par l'investigateur au moment de l'inclusion.

En cas de situation d'urgence immédiate (appréciée par le médecin investigateur), après accord de participation oral du patient, le consentement écrit d'un proche ou d'un personnel soignant indépendant de l'étude (en l'absence d'un proche du patient) sera recueilli dans un premier temps. Dans un second temps, lorsque le patient sera jugé apte à comprendre et exprimer sa volonté, son consentement à poursuivre l'étude sera recueilli par écrit.

4.2. Critères d'inclusion

- Etre victime d'un traumatisme hyperalgique non grave avec un score de douleur EVA initiale ≥ 60 mm ;
- Etre blessé suite à un saut en parachute en ouverture automatique ou retardée.
- Etre militaire apte au saut en parachute² ;
- Etre majeur (âge ≥ 18 ans) ;
- Etre affilié à un régime de sécurité sociale.

4.3. Critères de non inclusion

- Refus de participer à l'étude ;
- Etre mineur (âge < 18 ans) ;
- Femme enceinte, allaitante ou parturiente ;
- Prise d'antalgique(s) quel qu'ils soient dans les 5h précédent le traumatisme ;
- Prise de Pentrox[®] dans les 4 semaines précédant le traumatisme ;
- Etre inclus dans une autre RIPH ;
- Présenter une contre-indication à l'utilisation du méthoxyflurane (Vidal) :
 - Utilisation en tant qu'agent anesthésique.
 - Hypersensibilité connue à Pentrox[®] ou à tout autre anesthésique fluoré
 - Hyperthermie maligne : hyperthermie maligne connue ou prédisposition génétique du patient ou antécédents d'effets indésirables graves du patient ou dans sa famille
 - Antécédents de signes de lésions hépatiques après utilisation de méthoxyflurane ou après une anesthésie par un hydrocarbure halogéné
 - Atteinte rénale cliniquement significative

² Le militaire parachutiste bénéficie d'un suivi médical particulier puisqu'il est tenu de faire une visite médicale tous les ans, alors qu'elle est obligatoire tous les deux ans dans le reste des armées. Lors de cette visite annuelle, un état des lieux sur l'aptitude au saut en parachute est réalisé. **La plupart des contre-indications au Pentrox[®] et à la morphine** en terme de comorbidités antérieures **représentent des critères d'inaptitude médicale stricte au parachutisme en milieu militaire** et ne concerne donc pas la population éligible.

- Altération du niveau de conscience quelle qu'en soit la cause, y compris traumatisme crânien, consommation de drogues ou d'alcool
 - Évidence clinique d'une instabilité cardiovasculaire
 - Évidence clinique d'une dépression respiratoire
- Troubles de la conscience : score de Glasgow < 13.

5. CRITERES D'EVALUATION

5.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est le **délai de soulagement de la douleur** (antalgie efficace), dans sa **définition pré-hospitalière**, c'est-à-dire la durée entre la randomisation (T0) et la **perte de 30 mm à l'EVA** par rapport à la valeur de l'EVA recueillie à l'inclusion.

5.2. Critères d'évaluation secondaires

	Objectifs secondaires	Critères secondaires
1	Comparer le délai de soulagement de la douleur (antalgie efficace) entre les 2 bras. La définition de l'antalgie efficace utilisée sera celle utilisée en hospitalier, c'est-à-dire une EVA ≤ 40 mm.	Délai de soulagement de la douleur dans sa définition hospitalière , c'est-à-dire la durée (en minutes) entre la randomisation (T0) et l'obtention d'un score d' EVA ≤ 30 mm .
2	Comparer la réduction du score de douleur en fin de prise en charge entre les 2 bras.	<ul style="list-style-type: none"> - Différence entre le score maximum et minimum de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge ; - Différence absolue d'intensité de la douleur (<i>Pain Intensity Difference, PID</i>) mesurée à l'aide de l'EVA à 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25 et 30 min après T0. La valeur du PID pour un temps d'évaluation donné est égale au score EVA à T0 moins le score EVA à chaque temps d'évaluation prévu dans l'étude ; - Différence relative d'intensité de la douleur mesurée à l'aide de l'EVA à 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20 et 30 min après T0. La différence relative d'intensité de la douleur pour un temps d'évaluation est égale au score EVA à T0 moins le score EVA à chaque temps d'évaluation prévu dans l'étude divisé par le score EVA à T0 ; - Différence moyenne d'intensité de la douleur (<i>Summed Pain Intensity Difference, SPID</i>) pendant 30

		<p>minutes. Le SPID sera calculé en utilisant la différence absolue d'intensité de la douleur (PID) à chacun de ces temps d'évaluation prévu dans l'étude. SPID est la somme du PID à chacun des temps d'évaluation de l'étude, pondérée en utilisant le temps écoulé depuis l'évaluation préalable, et se rapproche de l'aire sous la courbe pour le PID dans le temps. Par rapport au score EVA, la mesure du SPID a l'avantage de considérer les différences individuelles au niveau de l'intensité de la douleur initiale (<i>baseline</i>) ainsi que du temps ;</p> <p>- % SPID33 : le SPID est habituellement décrit comme un pourcentage du SPID maximum possible (% SPID). La valeur maximale possible du SPID est la valeur qui serait obtenue si le patient était sans douleur (EVA = 0 mm) pendant les 30 premières minutes de prise en charge. La proportion de patients atteignant un SPID d'au moins 33% sera calculé ; ce taux sera considéré comme correspondant au taux de répondeurs. Un %SPID de 33% a été précédemment établi comme étant une mesure cliniquement importante dans les résultats de la douleur (Farrar JT, 2001).</p>
3	Comparer l'évolution du score de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge antalgique entre les 2 bras.	Evolution du score de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge.
4	Comparer le délai avant décision d'évacuation des patients entre les 2 bras	Durée (en minutes) entre la randomisation du patient (T0) et la décision d'évacuation de la zone de saut.
5	Comparer la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras.	Nombre et type d'événements indésirables (graves et non graves, attendus et inattendus) apparaissant entre la randomisation et la visite de fin d'étude.
6	Comparer l'évolution du niveau de sédation au cours des 30 premières minutes de prise en charge antalgique entre les 2 bras.	Evolution du score de Ramsay au cours des 30 premières minutes de prise en charge.
7	Comparer les traitements et manœuvres utilisés au cours de la prise en charge en dehors du médicament expérimental entre les 2 bras.	- Description de l'ensemble des traitements administrés au cours de la prise en charge (y compris les traitements antalgiques et sédatifs concomitants) selon l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/) : types de médicament, doses, périodes d'administration, et durée du traitement ;

		- Description des manœuvres effectuées.
8	Comparer le niveau de satisfaction des patients concernant l'efficacité du traitement antalgique entre les 2 bras.	Score de satisfaction des patients concernant l'efficacité du traitement antalgique recueilli par questionnaire téléphonique à J1.
9	Comparer le niveau de satisfaction des patients concernant la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras.	Score de satisfaction des patients concernant la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique recueilli par questionnaire téléphonique à J1.
10	Comparer le niveau de satisfaction des soignants concernant l'efficacité du traitement antalgique entre les 2 bras.	Score de satisfaction des soignants concernant l'efficacité du traitement antalgique recueilli par questionnaire à J1.
11	Comparer le niveau de satisfaction des soignants concernant la tolérance du patient vis-à-vis du traitement antalgique entre les 2 bras.	Score de satisfaction des soignants concernant la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique recueilli par questionnaire à J1.
12	Comparer le niveau de satisfaction des soignants quant à la facilité de mise en œuvre du traitement antalgique entre les 2 bras.	Score de satisfaction des soignants quant à la facilité de mise en œuvre du produit antalgique utilisé recueilli par questionnaire à J1.

6. DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude sera décomposée en 4 temps :

1. **Information préalable concernant l'étude**, réalisée au moyen d'affiches et de la diffusion de la note d'information. Cette information préalable sera réalisée dans les centres investigateurs, c'est-à-dire dans les antennes médicales participant à l'étude.
2. **Visite d'inclusion et visite d'évaluation (J0)**, réalisées sur la zone de saut. L'équipe investigatrice impliquée sera l'équipe médicale de l'antenne médicale chargée du soutien de la zone de saut concernée.
3. **Visite de suivi (J1)**, réalisée au téléphone.
4. **Visite de fin d'étude (J14)**, réalisée au téléphone.

Les actes réalisés au cours des différentes visites sont détaillés ci-après.

6.1. Tableau récapitulatif du suivi patient

	Visite d'inclusion J0	Visite d'évaluation J0	Visite de suivi (téléphonique) J1	Visite de fin d'étude (téléphonique) J14 +/- 3 jours
Examen clinique initial	Tous les patients	Bras (Pentthrox® + AS)	Bras AS	Tous les patients
Information	✓			
Vérification des critères d'éligibilité	✓			
Recueil du consentement	✓			
Randomisation	✓			
Administration du Pentthrox®	Dès randomisation faite			
Protocole d'antalgie standard	Dès que patient conditionné (déséquipé, scopé, VVP posée)			
Évaluation de la douleur	A T0, T2, T4, T6, T8, T10, T15, T20, T25 et T30			
Recueil des effets indésirables	A T0, T2, T4, T6, T8, T10, T15, T20, T25 et T30			
Questionnaires de satisfaction	✓			

T0 : randomisation ; T2 : T0 + 2 min ; T4 : T0 + 4 min, etc. - J0 : inclusion et évaluation ; J1 : J0 + 1 jour ; J14 : J0 + 14 jours
VVP : Voie veineuse périphérique

6.2. Déroulement des visites liées à l'étude

6.2.1. Information préalable

Comme décrit dans le paragraphe 4.1 Modalités de recrutement, afin de favoriser une information des éventuels participants dans les meilleures conditions possibles, c'est-à-dire avant la blessure, des affiches décrivant l'étude seront collées dans les centres investigateurs et une information préalable sera réalisée, de façon individuelle, lors des visites médicales périodiques (annuelles) et, de façon collective, lors de séances d'information dédiée. A cette occasion, la notice d'information sera diffusée aux personnels et les coordonnées de l'investigateur principal et de l'investigateur coordonnateur de l'étude seront communiquées.

6.2.2. Visite d'inclusion (J0)

Dans les minutes suivant la blessure du participant, l'équipe médicale, composée a minima d'un médecin militaire et d'un infirmier militaire, arrivera sur la zone de saut dans le cadre de la prise en charge médicale habituelle de ce type de blessures.

La visite d'inclusion se déroulera sur le terrain et sera menée par l'équipe médicale présente sur place, directement sur le lieu de l'accident. Lors de la visite et avant tout examen lié à la recherche, l'équipe médicale proposera au participant de participer à cette recherche et l'informera :

- de l'objectif, la nature des contraintes,
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

Le médecin s'assurera de la présence des critères d'éligibilité et réalisera un premier examen clinique d'urgence (examen visant à obtenir rapidement un diagnostic en évaluant la gravité clinique du blessé).

Dans la mesure du possible, il recueillera le consentement écrit du patient. En cas d'impossibilité de recueillir le consentement du patient par écrit en raison de la gravité de son état de santé, après accord oral du patient, un consentement en situation d'urgence sera signé par un proche ou par un personnel soignant indépendant de l'étude après que celui-ci ai reçu une information orale et écrite du médecin sur les objectifs et modalités de l'étude. Une fois que l'état de santé du patient le permettra, un consentement de poursuite sera signé par le patient.

Une fois le consentement recueilli, l'investigateur procédera à l'ouverture de l'enveloppe cachetée incluse dans le dossier patient numéroté pour obtenir le bras de randomisation du patient lui indiquant *de facto* la procédure à adopter.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'un nouveau document d'information. L'information des personnes concernées suit la même procédure.

Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au sujet (et au proche/personnel soignant le cas échéant).
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.
- A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, une copie de chaque formulaire de consentement est transmise au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

6.2.3. Visite d'évaluation (J0)

La visite d'évaluation concernera les **30 premières minutes de prise en charge** et sera composée des actes décrits ci-après.

Les actes réalisés pour la recherche sont identifiés en bleu, les autres actes étant réalisés dans le cadre du soin courant (protocole analgésique standard)³.

- **T0 : randomisation**
 - **Patients randomisés dans le bras « Pentrox® + AS » :**
 - Début auto-inhalation Pentrox® à T0
 - De T0 à T30 : alarme toutes les 2 minutes pendant les 10 premières minutes (T10) puis toutes les 5 minutes jusqu'à T30 pour le recueil itératif de l'EVA douleur
 - Déséquipement du patient avant la pose de VVP selon protocole
 - Si traumatisme du rachis ou blessure empêchant déséquipement : découpage des vêtements et du sac de parachute
 - Si possibilité de déséquipement : retrait prudent des vêtements et du sac de parachute
 - Pose scope avec mesure et enregistrement multiparamétrique (tension artérielle automatique toute les 5 minutes au minimum, fréquence cardiaque continue, fréquence respiratoire continue et saturation périphérique en oxygène continue)
 - Préparation et pose d'une voie veineuse périphérique
 - Si après pose VVP, EVA toujours ≥ 60 mm :
 - Titration morphine selon le protocole suivant (23) :
 - Bolus initial de 0,05 mg/kg
 - Titration de 2 mg toutes les 5 min jusqu'à EVA ≤ 30 mm ou apparition d'effets secondaires

³ Ce protocole analgésique standard en vigueur dans les armées suit les recommandations de la SFAR et de la SFMU.

- **Patients randomisés dans le bras « AS » : mise en place du protocole d'antalgie standard dès la randomisation effectuée (T0), à savoir :**
 - De T0 à T30 : alarme toutes les 2 minutes pendant les 10 premières minutes (T10) puis toutes les 5 minutes jusqu'à T30 pour le recueil itératif de l'EVA douleur
 - Déséquipement du patient avant la pose de VVP selon protocole
 - Si traumatisme du rachis ou blessure empêchant déséquipement : découpage des vêtements et du sac de parachute
 - Si possibilité de déséquipement : retrait prudent des vêtements et du sac de parachute
 - Pose scope avec mesure et enregistrement multiparamétrique (tension artérielle automatique toute les 5 minutes au minimum, fréquence cardiaque continue, fréquence respiratoire continue et saturation périphérique en oxygène continue)
 - Préparation et pose de la voie veineuse périphérique
 - Titration morphine selon le protocole suivant (23) :
 - Bolus initial de 0,05 mg/kg
 - Titration de 2 mg toutes les 5 min jusqu'à EVA \leq 30 mm ou apparition d'effets secondaires

Autres actes pouvant être réalisés dans le cadre du soin courant :

- Glaçage des zones de contusion si besoin
- Immobilisation selon type de blessure (ceinture pelvienne, attelle à dépression)
- Désinfection et emballage des plaies
- Administration secondaire de traitements antalgiques (autres que ceux cités auparavant) ou sédatifs

A la fin de la prise en charge initiale sur zone de saut :

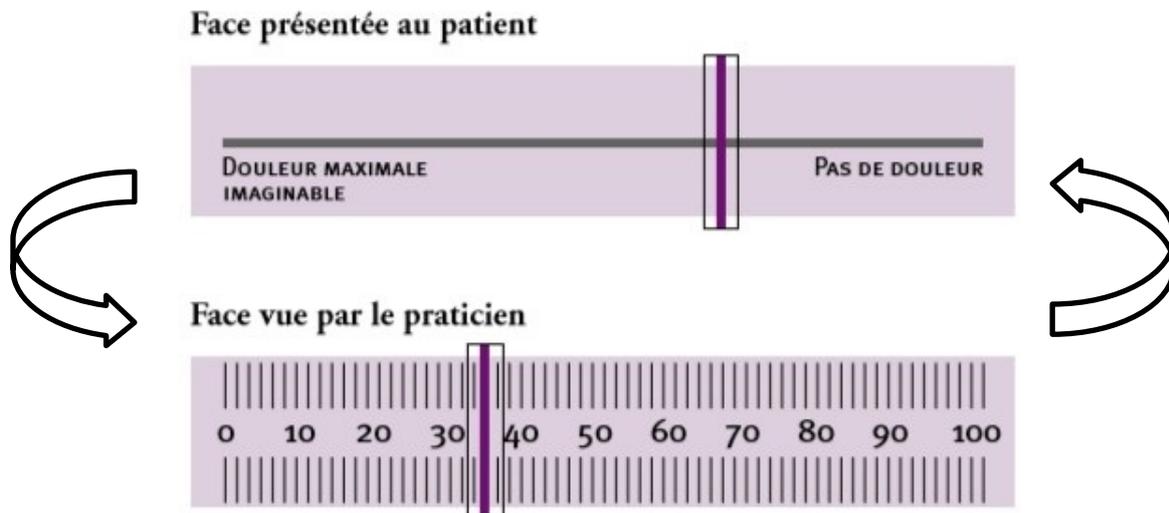
- Evacuation du patient une fois le patient soulagé et conditionné

Evaluation de la douleur :

L'Échelle Visuelle Analogique (EVA) est une échelle d'auto-évaluation de la douleur qui est sensible, spécifique et reproductible dans les situations de douleurs aiguës.

Elle se présente sous la forme d'une réglette en plastique de 100 mm graduée en mm, qui sera présentée au patient horizontalement. Sur la face présentée au patient, se trouve un curseur qu'il mobilise le long d'une ligne droite dont l'une des extrémités correspond à "Pas de douleur" et l'autre

à "Douleur maximale imaginable". Le patient doit, le long de cette ligne, positionner le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur. Sur l'autre face, se trouvent des graduations millimétrées vues seulement par le soignant. La position du curseur mobilisé par le patient permet de lire l'intensité de la douleur, qui est mesurée en millimètres.



6.2.4. Visite de suivi (J1)

Une visite de suivi aura lieu par téléphone le lendemain de la visite d'évaluation (J1). Lors de cet appel téléphonique, le personnel soignant qui a pris en charge le patient à J0 interrogera le patient concernant son niveau de satisfaction vis-à-vis du traitement reçu au moyen d'un questionnaire (Annexe 1). Le personnel soignant remplira également un questionnaire (Annexe 2) concernant sa propre satisfaction du traitement administré.

6.2.5. Visite de fin d'étude (J14)

La visite de fin d'étude aura lieu par téléphone 14 ± 3 jours après la visite d'évaluation (J14). Cette visite consistera à recueillir les éventuels événements indésirables qui se seraient produits à distance de la prise du traitement au moyen d'un questionnaire (Annexe 3). L'investigateur s'assurera également que ces événements indésirables ont été pris en charge de façon adéquate.

6.3. Fin de la recherche

6.3.1. Critères d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants :

- Sujet qui retire son consentement de participation à l'étude
- Déviation majeure au protocole à l'appréciation du promoteur

Dans le cadre d'une prise en charge d'un blessé grave sur zone de saut, le patient sera systématiquement revu en consultation par le médecin investigateur dans les suites de sa prise en charge hospitalière (radiologie, chirurgie, ...).

6.3.2. Arrêt prématuré de la procédure expérimentale par le sujet

Tout patient peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. En cas d'arrêt prématuré de la participation à la recherche, les données recueillies jusqu'à la date de retrait du consentement le concernant pourront être utilisées, sauf si le patient s'y oppose, conformément à l'article L 1122-1-1 du code de la santé publique. Les patients ne seront pas remplacés.

6.3.3. Arrêt de l'étude par le promoteur

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- Incapacité de l'investigateur à inclure les sujets selon le calendrier prévu.
- Absence de consentement signé.
- Violations majeures au protocole.
- Données incomplètes ou erronées.

Le promoteur établit une déclaration de fin d'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche.

Si l'essai clinique est arrêté (définitivement) de façon anticipée, cet arrêt doit être déclaré à l'ANSM et au CPP dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui le motivent.

6.3.4. Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des sujets, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

6.4. Contraintes liées à la recherche et indemnisation éventuelle des sujets

Les personnes incluses dans la présente étude ne pourront pas participer simultanément à une autre étude.

Ils pourront participer à une autre étude dès la fin de participation à la présente étude.

Aucune indemnisation n'est prévue pour la participation à l'étude.

6.5. Calendrier de la recherche

Durée de la période d'inclusion : 36 mois ⁴

⁴ Nous ne disposons pas de recueil épidémiologique exhaustif des traumatismes liés aux sauts en parachute dans les armées survenant en France métropolitaine. Il existe en revanche des données recueillies à l'ETAP (École des troupes aéroportées). Il s'agit d'un centre qui présente une forte activité avec environ 40000 sauts réalisés par an en ouverture automatique et en ouverture commandée retardée. Une étude réalisée par l'IHA GOSSELIN (21) a analysé l'accidentologie liée aux sauts en ouverture automatique de 2013 à 2015. Ses résultats retrouvent une

Durée du traitement : 30 minutes

Durée de participation de chaque patient : 14 jours

Durée des analyses statistiques : 12 mois

Durée totale de la recherche : 48 mois

7. DESCRIPTION DE L'ORGANISATION DE L'ESSAI

La logistique de la recherche concerne principalement la formation des investigateurs, la gestion des stocks de médicament expérimental et la préparation de kits d'inclusion à emporter sur la zone de saut.

7.1. Formation des investigateurs

Tous les investigateurs devront bénéficier d'une formation initiale à l'administration du Pentrox® avant de pouvoir participer à l'étude. Cette formation sera organisée et dispensée par l'investigateur coordonnateur avec le soutien du promoteur.

Cette formation sera complétée d'un rappel du protocole analgésique standard à appliquer en cas de traumatisme hyperalgique sur zone de saut afin de s'assurer que la pratique est identique dans tous les centres.

Des formations ultérieures (recyclage) pourront être organisées si l'investigateur coordonnateur et/ou le promoteur le jugent nécessaire.

7.2. Gestion des stocks de médicament expérimental

Les pharmacies des centres investigateurs seront responsables de la gestion du stock de médicament expérimental dévolu à l'étude (cf 8.7. Gestion des stocks et réapprovisionnement des centres).

7.3. Préparation et disponibilité des kits d'inclusion

L'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Robert Picqué sera responsable de la réalisation et de l'envoi aux centres de kits d'inclusion qui seront constitués des éléments suivants :

- La procédure investigateur ;
- Les notes d'information et formulaires de consentement ;
- L'enveloppe de randomisation (en fonction de la liste de randomisation qui sera établie par le promoteur) ;

incidence de 8,03 blessés pour 1000 sauts, ce qui représente 571 blessés sur les 71075 sauts en ouverture automatique sur ces 3 années. **C'est sur cette base que la durée nécessaire à l'inclusion des 114 sujets nécessaires a été fixée à 36 mois.**

- Le CRF papier (en cas de panne de la tablette) ;
- La carte étude destinée au patient.

Dans chaque centre, l'infirmier responsable sera chargé de réceptionner les kits. Il sera également chargé de veiller à ce qu'au moins 2 kits d'inclusion soient en permanence disponibles et que les éléments du kit soient à jour (destruction des anciens kits en cas de modification de la version des documents). Il sera également chargé de s'assurer que la tablette fonctionne.

Les kits seront contrôlés par le promoteur à la visite de mise en place et lors des visites de monitoring.

Ces kits ne se substitueront pas au sac d'intervention que l'équipe médicale emporte de façon systématique sur zone de saut. Ce sac d'intervention comporte notamment tout le matériel nécessaire à prise en charge standard d'une blessure hyperalgique, à savoir au minimum un scope pour monitorer la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la saturation périphérique en oxygène, un sac contenant les attelles d'immobilisation, un lot oxygénothérapie et un ampoulier contenant les principaux médicaments d'urgence (dont la morphine).

8. MEDICAMENTS ADMINISTRES

8.1. Description des médicaments

Médicament expérimental : Pentrox® 3 mL, liquide pour inhalation par vapeur

Le Pentrox® est un dispositif médical d'auto-inhalation de méthoxyflurane ayant reçu l'AMM en France en Juin 2016 dans le traitement des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.

8.2. Documents de référence

Le document de référence de Pentrox® pour cet essai est le résumé des caractéristiques du produit (RCP, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60607503>).

8.3. Caractéristiques et fourniture

- *Composition qualitative et quantitative*

Chaque flacon contient 3 mL de méthoxyflurane à 99,9 %.

- *Forme pharmaceutique*

Liquide pour inhalation par vapeur.

Liquide volatile clair, quasiment incolore avec une odeur fruitée caractéristique.

- **Indication thérapeutique**

Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.

- **Posologie et mode d'administration**

Penthrox® est destiné à être auto-administré sous la supervision d'une personne formée à son administration. L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel.

Un flacon de 3 mL de Penthrox® à vaporiser dans un inhalateur PENTHROX. A la fin de la dose de 3 mL, une autre dose de 3 mL peut être utilisée. La dose de PENTHROX ne doit pas dépasser 6 mL en une administration unique.

- **Fourniture**

Le promoteur se fournira en Penthrox® auprès du fabricant sur le budget de l'étude.

8.4. Conditionnement et étiquetage

L'étiquetage spécifique à la recherche clinique, est appliqué sur chaque flacon par la Pharmacie à Usage Intérieure (PUI) de l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Sainte-Anne. Cet étiquetage mentionne les items nécessaires (selon l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux) et se présente comme ci-dessous.

Modèle d'étiquette pour les flacons de traitement expérimental

Promoteur : Direction Centrale du Service de Santé des Armées

Pharmacie à Usage Intérieur de l'HIA Sainte-Anne

Etude PENTRAUMIL-Chrono – N°EudraCT : 2021-001171-16 – Investigateur : Dr _____

Date de délivrance : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| Code participant : |_|_|-|_|_|

N° lot : |_|_|_|_|_|_| – Date limite d'utilisation : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Flacon de 3 mL (méthoxyflurane liquide pour inhalation par vapeur)

Pour essai clinique uniquement – Voie orale

À conserver à température ambiante

Utilisation sous stricte surveillance médicale (art. R.5123 du CSP)

Respecter les doses prescrites – Ne pas laisser à la portée des enfants

8.5. Approvisionnement initial des centres

La Direction des Approvisionnements en Produits de Santé des Armées (DAPSA) sera responsable du transport du médicament expérimental préalablement conditionné par la PUI de l'HIA Sainte-Anne

vers les pharmacies des antennes médicales. Le bordereau de réception des lots datés et signés après vérification des numéros de lots et dates de péremption sera remis par l'investigateur à l'ARC promoteur. Une copie sera archivée dans le classeur pharmacie de chaque centre.

8.6. Conditions de stockage

Le médicament expérimental sera stocké dans la pharmacie de chaque antenne médicale, lieu sécurisé, à température ambiante (15-25°C) sur une étagère dédiée à la recherche, sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'antenne. La température sera enregistrée en continu.

8.7. Gestion des stocks et réapprovisionnement des centres

Dès que le stock de la pharmacie de l'antenne sera réduit à 2 unités de traitement (UT), une commande manuelle sera réalisée par l'antenne auprès de la PUI de l'HIA Sainte-Anne.

Le réapprovisionnement sera réalisé dans les mêmes conditions que l'approvisionnement initial (cf §8.5. Approvisionnement initial des centres)

A la clôture de l'étude, l'ARC promoteur récupèrera le classeur pharmacie des antennes médicales et les lots inutilisés ou périmés seront retournés à la PUI de l'HIA Sainte-Anne.

9. COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE

Pour cette étude, les comités suivants seront mis en place :

- Comité de surveillance indépendant
- Comité de pilotage

9.1. Comité de surveillance indépendant (CSI)

Le Comité de Surveillance Indépendant est un comité consultatif chargé de donner un avis au promoteur et au coordonnateur de l'étude sur la conduite d'un essai clinique. Le Comité de Surveillance Indépendant est composé de personnes compétentes dans le domaine des essais cliniques et non impliquées dans l'étude.

9.1.1. Composition

Le Comité de surveillance indépendant sera composé des personnes suivantes :

- Médecin urgentiste : Dr Bruno Simonnet (SAMU 33, Bordeaux)
- Méthodologiste : Pr Christine Binquet (CIC 1432 Inserm/CHU, Dijon)
- Pharmacovigilant : Dr Cécile Pierrès (CHU, Nantes)

9.1.2. Rôle

Conformément à la charte du comité de surveillance indépendant, le rôle de ce comité sera de :

- suivre le déroulement de la recherche,
- se prononcer sur un éventuel arrêt prématuré de l'étude ou sur d'éventuels modifications à apporter à la recherche, après présentation des résultats de l'analyse intermédiaire,
- analyser les effets indésirables et les effets indésirables graves,
- analyser tout incident pouvant survenir pendant le déroulement de la recherche,
- proposer au promoteur une conduite à tenir.

9.2. Comité de pilotage

9.2.1. Composition

Le comité de pilotage de cette recherche sera composé des personnes suivantes :

- L'investigateur coordonnateur : Dr Nicolas VERTU
- Le responsable scientifique : Dr David TRAN-VAN
- Le coordonnateur adjoint : Dr Antoine BOISGARD
- L'ensemble des investigateurs principaux (cf liste des centres)
- Le chef de projet : Mme Carine MALLE
- Le biostatisticien : Mme Solenne MARTIN
- Le chargé de pharmacovigilance: PH Alexandra CALINET
- Un représentant de la PUI de l'HIA Sainte-Anne : PHC Hélène MULLOT
- Les référents « Circuit du médicament » : PHC Caroline BOULLIAT et PHP Marie-Lucie PONSARD
- Un représentant de la Direction de la Médecine des Forces (DMF) : PHC Laure BEAUVILLAIN
- Un représentant du promoteur : MC Catherine VERRET

9.2.2. Rôle

Le rôle de ce comité de pilotage de la recherche sera de :

- Définir l'organisation générale de la recherche,
- Coordonner les informations durant le déroulement de la recherche,
- Déterminer initialement la méthodologie et surveiller le déroulement de la recherche,
- Réaliser une analyse intermédiaire,

Dans tous les cas, le promoteur de la recherche reste décisionnaire.

10. EVALUATION DE LA SECURITE

10.1. Définitions (article R1123-46 du code de la santé publique guide ICH E2B)

<i>Evénement indésirable</i>	Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une RIPH, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.
<i>Effet indésirable</i>	Evénement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une RIPH, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.
<i>Evénement ou effet indésirable grave</i>	<p>Tout événement ou effet indésirable qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entraîne le décès, - met en jeu le pronostic vital, - nécessite ou prolonge une hospitalisation, - entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable, -entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, - ou tout événement considéré comme médicalement significatif.
<i>Effet indésirable inattendu</i>	Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé.
<i>Fait nouveau</i>	<p>Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.</p> <p>Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection: tout effet indésirable grave.</p>
<i>Intensité des Evénements indésirables</i>	<p>1 : légère 2 : modérée 3 : sévère 4 : menace du pronostic vital</p>

<i>cf Grades CTCAE/autres classifications selon étude</i>	5 : décès
Imputabilité	<p>Relation entre l'ÉvI et la recherche. L'ÉvI lié à la recherche deviendra un EI. Les facteurs à prendre en compte pour la détermination de l'imputabilité sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la chronologie des évènements, - la disparition de l'ÉvI lors de l'arrêt du (des) médicament(s) et/ou la réapparition en cas de ré-administration, - la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des médicaments, - la notion d'antécédent d'évènement similaire lors de l'administration du médicament ou d'un médicament de la même classe, - l'existence d'une autre étiologie.
Abus	Utilisation excessive intentionnelle, persistante ou sporadique d'un médicament qui est accompagnée par des réactions physiques ou psychologiques nocives.
Surdosage	<p>Administration d'une quantité de médicament, donnée lors d'une administration ou de manière cumulative, qui est au-dessus de la dose maximale recommandée selon les règles de conformité ou d'utilisation du produit. Un jugement clinique devra toujours être appliqué.</p> <p>(surdosage réel : dû à une quantité brute trop importante /surdosage relatif : dû aux facteurs prédisposants du patient tel que insuffisance rénale, hypo-albuminémie...)</p>
Mésusage ou utilisation hors AMM	Situation où le produit est intentionnellement utilisé de manière non conforme aux spécifications d'utilisation du produit (ex : voie d'administration/posologie ou indication différentes que celle listés dans le document de référence).
Défaut qualité	Non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM/ marquage CE/documentation technique ou une déviation par rapport aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) / aux bonnes pratiques de distribution, de conservation, d'étiquetage.
Erreur médicamenteuse	Correspond à toute omission ou réalisation non intentionnelle, avérée (ou potentielle), d'un acte survenu au cours du processus de soins, dans le circuit (de la fabrication à l'administration) impliquant un produit qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. Le risque d'erreur ou l'erreur potentielle, concerne les situations où l'erreur ne s'est pas produite, a été interceptée mais aurait pu survenir.

10.2. Description des événements indésirables graves attendus (y compris les événements indésirables d'intérêt)

La liste des effets indésirables attendus graves se trouve dans le RCP du Pentrox® (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60607503>).

Spécifiquement pour cette étude, ne seront pas considérées comme des EIG les hospitalisations pour :

- un examen de routine (par exemple, la coloscopie de routine)
- une procédure médicale/chirurgicale prévue avant l'inclusion ou dans le protocole
- une circonstance de vie n'ayant aucune incidence sur l'état de santé et ne nécessitant aucune intervention médicale/chirurgicale (par exemple, prolongation d'hospitalisation en attendant une place dans un établissement de rééducation, perte de son domicile, hospitalisation pour cause d'aidants indisponibles, ...)
- une pathologie présente avant l'inclusion ou découverte lors de l'inclusion (par exemple, diabète découvert à l'inclusion et nécessitant une hospitalisation en endocrinologie, ...)

10.3. Responsabilité de l'investigateur

10.3.1. Recueil des événements indésirables (EVI)

Dès la signature du consentement, l'investigateur est responsable du recueil de tous les événements indésirables. Il rapporte tous les événements indésirables graves et non graves (EVI biologiques et cliniques) qui surviennent entre la signature du consentement et la fin de participation du patient ou la fin de recueil des événements indésirables, dans le cahier d'observation.

Les événements indésirables sont recueillis :

- lors des examens cliniques, biologiques ou autres prévus et par un interrogatoire systématique par l'investigateur ;
- par notification spontanée par les participants, qui seront informés de la nécessité de contacter le médecin investigateur en cas d'événement indésirable.

Tous les événements indésirables seront notés sur les formulaires de recueil des événements indésirables du cahier d'observation. Chaque événement indésirable observé sera consigné individuellement. L'intensité des événements indésirables sera déterminée. Tous les événements indésirables doivent être gradés.

Exception au recueil :

Les circonstances suivantes ne seront pas à recueillir :

- admission pour raison sociale ou administrative,
- hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche.

10.3.2. Notification des EvIG, des évènements indésirables d'intérêt et des faits nouveaux

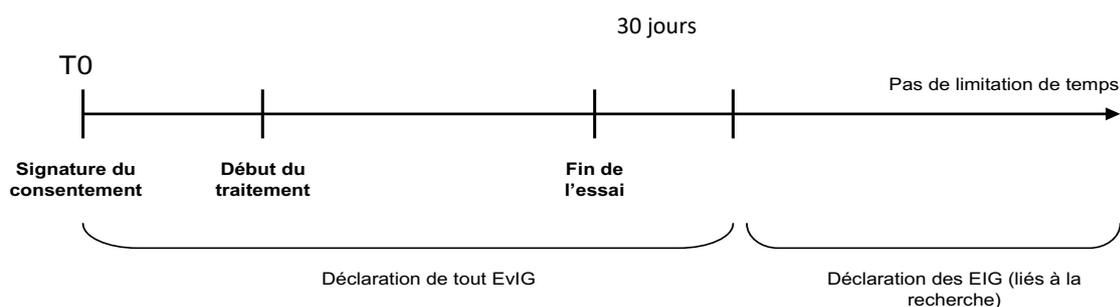
Les évènements indésirables d'intérêt, déterminants pour l'évaluation de la sécurité et qui doivent être notifiés par l'investigateur, doivent être définis au préalable. Leur définition intègre les résultats d'analyses anormaux déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes.

L'investigateur évalue chaque évènement indésirable au regard de sa gravité. La gradation de l'intensité, si pertinente, se fera à partir d'une échelle prédéfinie.

L'investigateur doit notifier au promoteur, **sans délai** à partir du moment où il en a connaissance, tout évènement indésirable grave (EvIG), tout évènement indésirable d'intérêt ou tout fait nouveau de sécurité s'il survient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
- jusqu'à 30 jours après la fin du suivi du participant prévue par la recherche

Par ailleurs, quel que soit le délai de survenue après la fin de l'étude, tout EvIG susceptible d'être dû à la recherche doit être notifié sans délai au promoteur dès lors qu'aucune autre cause que la recherche ne peut raisonnablement lui être attribuée (par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tels des cancers ou des anomalies congénitales).



L'investigateur devra notifier au promoteur **sans délai**, à partir du moment où il en a connaissance:

- tout EvIG sauf exception mentionnée au-dessus,
- tout effet indésirable lié au médicament et incidents graves sauf exception mentionnée au-dessus,
- tout évènement indésirable et les résultats biologiques anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour la sécurité.

Afin de respecter la réglementation en vigueur concernant la déclaration des effets indésirables graves aux autorités de santé, l'investigateur s'engage à documenter l'évènement, à la notifier sans délai, à fournir toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet évènement.

Dans tous les cas, l'investigateur :

- Complétera et signera le formulaire de déclaration d'EvIG situé en Annexe 4 du protocole
- Transmettra à la structure en charge de la vigilance du promoteur : Division Recherche et Innovation, Bureau Recherche, Ilot du Val-de-Grâce, Paris, Ph Alexandra CALINET, Tel 01 40 51 41 02 - par mail (dfri-bri-vigilance.contact.fct@intra.def.gouv.fr ET dfri-bri-vigilance.contact.fct@def.gouv.fr) ou Fax 01 40 51 41 14

- le formulaire de déclaration d'EIG
- tout compte-rendu d'hospitalisation/courrier/résultats d'examen anonymisé expliquant les circonstances de survenu de l'EIG, son traitement et son évolution.

Si l'EIG est en cours au moment de la déclaration, l'investigateur renverra, dans les 8 jours suivant la déclaration initiale (pour un décès/mise en jeu du pronostic vital ; 15 jours pour les autres cas), un bordereau de déclaration d'EIG actualisé ainsi que tout compte-rendu d'hospitalisation/courrier/résultat d'examen anonymisé relatif à l'EIG.

A réception du bordereau d'EIG, il sera examiné par la vigilance du promoteur qui :

- jugera du caractère attendu ou inattendu de l'EIG et de l'urgence de sa déclaration
- le cas échéant, lèvera l'aveugle (uniquement pour l'EIG déclaré et pour le comité EIG du promoteur)
- sollicitera l'ARC/TEC de l'étude, le service déclarant, pour obtenir les informations sur les circonstances de survenu de l'EIG, son traitement et son évolution
- rédigera le narratif de l'EIG et déterminera l'imputabilité par rapport au médicament expérimental

Tout EIG inattendu (EIGI) pour lequel un lien avec le médicament expérimental n'aura pu être totalement écarté sera déclaré à l'ANSM par le promoteur.

La fréquence des EIG attendus sera suivie par la vigilance du promoteur. En cas d'augmentation de la fréquence d'un EIG attendu, celui sera requalifié en inattendu et fera l'objet d'une déclaration de fait nouveau auprès du CPP et de l'ANSM.

▪ Informations à transmettre au promoteur

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement (*les informations indispensables pour la notification sont listées en annexe de ce texte*), en donner si possible le **diagnostic médical** et établir un lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et/ou les traitements associés et/ou la recherche.

La notification est transmise au promoteur à l'aide du **formulaire** de notification d'événement indésirable grave daté et signé, situé en annexe du cahier d'observation ainsi que les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire le numéro et le code du patient.

L'investigateur doit s'assurer que des informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dès que possible.

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EvIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai et informer le promoteur de l'évolution de l'EvIG.

▪ Évaluation de la causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables avec le(s) médicament(s) expérimental (aux), le(s) comparateur(s), les éventuels traitements associés et la recherche. Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

10.3.3. Notification des grossesses

Si une femme débute une grossesse dans le cadre de la recherche ou dans certains cas si c'est son compagnon qui participe à la recherche (médicament pouvant atteindre la lignée séminale de l'homme), la grossesse doit être notifiée immédiatement au promoteur.

L'investigateur informe le service de vigilance du promoteur grâce à un feuillet standard de « recueil des données initiales de la grossesse ». Ce formulaire doit contenir la date prévue d'accouchement, les coordonnées de l'obstétricien et de la maternité prévue pour l'accouchement si la grossesse se poursuit.

L'investigateur doit suivre la patiente jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur grâce à un feuillet standard de recueil de l'issue de la grossesse.

Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané avec hospitalisation, mort fœtale, anomalie congénitale, ...) l'investigateur doit suivre la procédure de notification des EvIG.

S'il s'agit d'une exposition paternelle, l'investigateur doit obtenir l'accord de la parturiente pour recueillir les informations sur la grossesse.

10.3.4. Tableau récapitulatif des modalités de notification par type d'évènement

Type d'évènement	Modalités de notification	Délai de notification au promoteur
Évènement indésirable non grave ou exceptions à la notification immédiate	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
Évènement indésirable grave ou événement d'intérêt (si applicable)	Formulaire de notification initiale d'EvIG + rapport de suivi si nécessaire + recueil dans le cahier d'observation	Notification sans délai au promoteur
Fait nouveau	Rapport écrit	Notification sans délai au promoteur
Grossesse	Formulaire grossesse	Dès confirmation de la grossesse

10.4. Responsabilité du promoteur

10.4.1. Déclaration des effets indésirables graves inattendus

Le promoteur évalue, indépendamment de l'investigateur, le lien de causalité entre l'événement indésirable grave, le(s) médicament(s) expérimental (aux), les traitements associés et la recherche.

Il évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en se basant sur le document de référence (Résumé des Caractéristiques du Produit) et sur la liste des événements indésirables graves attendus décrits dans le protocole.

Le promoteur déclare selon les délais réglementaires en vigueur les effets indésirables graves inattendus aux autorités compétentes selon les exigences réglementaires.

Le promoteur enregistre dans la base de données EudraVigilance (EMA) tous les effets indésirables graves inattendus.

Dans le cas d'une recherche en insu, le promoteur déclare les EIGI à l'ANSM après avoir levé l'insu.

Tableau récapitulatif des déclarations

Type d'étude et type d'Evl	Déclaration aux autorités compétentes concernées	Délai de déclaration initiale	Délai du rapport de suivi
Médicament : SUSAR (ou EIGI)	EMA, ANSM	- décès ou mise en jeu du pronostic vital : sans délai - autre critère : max 15 j	Max 8j

10.4.2. Déclaration des faits nouveaux de sécurité

Le promoteur déclare sans délai les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- à l'ANSM,
- au Comité de Protection des Personnes,

Le promoteur et l'investigateur prennent les mesures urgentes appropriées. Le promoteur en informe l'autorité compétente et le comité de protection des personnes.

En cas de déclaration initiale incomplète d'un EIGI, dès réception d'informations complémentaires, le promoteur adressera à l'ANSM un rapport de suivi référencé et numéroté de cet EIGI.

10.4.3. Rapport annuel de sécurité

A la date d'anniversaire l'autorisation d'essai délivrée par les Autorités de Santé, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- la liste des effets indésirables graves susceptibles d'être lié(s) au(x) médicament(s) expérimental (aux) de l'essai incluant les effets indésirables graves inattendus et attendus

- une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur coordonnateur pour approbation.

Ce rapport est envoyé à l'ANSM et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai.

Si aucun EIG attendu et inattendu n'est déclaré dans cette étude, seul un courrier électronique annuel sera adressé à l'ANSM et au CPP pour leur indiquer l'absence de survenue d'EIG. La survenue et la déclaration des EIG attendus et inattendus seront systématiquement vérifiées lors des visites de monitoring.

En cas de survenue d'un fait nouveau (par exemple nouvelle donnée de sécurité) durant cette étude, le promoteur en informera sans délai, le CPP et l'ANSM avec une déclaration de ce fait nouveau et des éventuelles mesures prises. Si le promoteur a connaissance d'informations complémentaires pertinentes concernant ce fait nouveau, il adressera un rapport de suivi, à l'ANSM et au CPP. Le protocole prévoit l'inclusion de volontaires sains, en conséquence le promoteur déclarera tout effet indésirable grave survenant dans l'étude au CPP, à l'ANSM et également à l'ARS.

10.4.4. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.

Toute personne présentant un effet/événement indésirable (grave ou non) recevra la prise en charge adaptée à son état et sera suivie jusqu'à la résolution de l'événement ou jusqu'à la fin de la recherche. Si cela s'avère nécessaire, le médicament expérimental sera arrêté.

10.4.5. Comité de Surveillance Indépendant

Cf §9.1. Comité de surveillance indépendant

11. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de la recherche est défini comme document source.

Pour cette étude, il s'agira des dossiers médicaux des patients, accessibles via le système d'information AXONE (plateforme numérique nationale de suivi des dossiers patients des forces armées).

11.1. Description des données recueillies

Les données recueillies sont présentées dans le cahier d'observation (CRF) :

- A J0 :
 - Variables liées à l'accident : date et lieu de l'intervention, heure de l'accident, type de parachute, type de séance de saut
 - Heure de la randomisation (T0)
 - Bras de randomisation

- Examen clinique initial :
 - Sexe du patient
 - Antécédents du patient, allergies et traitement en cours
 - Bilan traumatique : partie(s) du corps traumatisée(s), décrire si fracture, luxation, ouverture cutanée, démembrement
 - Examen neurologique : score de Glasgow, évaluation de l'état de confusion par des questions simples de l'orientation temporo-spatiale, diamètre et réactivité des pupilles, signes de focalisation, déficit sensitivo-moteur
 - Examen pulmonaire : fréquence respiratoire, amplitude respiratoire, signes de lutte, mesure de la saturation périphérique en oxygène
 - Examen cardiovasculaire : prise des pouls périphériques, mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, coloration des téguments
 - Recueil itératif pendant l'administration du traitement :
 - Score de douleur (EVA)
 - Fréquence cardiaque
 - Tension artérielle
 - Saturation périphérique en oxygène
 - Heure de la pose de la voie veineuse périphérique
 - Heure de l'administration de la morphine et posologie
 - Traitements concomitants
 - Nature de la ventilation
 - Abord vasculaire utilisé
 - Techniques d'immobilisation utilisées
 - Traitements administrés (nom, heure et posologie)
- A J1 :
 - Scores de satisfaction du participant
 - Scores de satisfaction du personnel soignant
 - A J14 :
 - Evénements indésirables depuis J0

11.1.1. Modalités de recueil des données

Un cahier d'observation électronique (eCRF) sera créé pour l'étude.

Le(s) personne(s) responsables du remplissage du CRF devra/ devront être clairement identifié(s) dans le document de délégation de tâches. Le CRF est strictement anonyme et marqué d'un code participant constitué du numéro de centre (2 chiffres) suivi d'un numéro d'inclusion (2 chiffres). Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies et transmises au promoteur par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tout autre intervenant spécialisé) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

11.2. Circuit des données

11.2.1. Saisie des données dans le CRF électronique

Les investigateurs de l'étude saisiront directement les données dans le CRF électronique accessible sur tablette.

Le cryptage SSL de la connexion à la base de données (https) sera réalisé par l'usage d'un certificat délivré par une autorité officielle. Le cryptage des données des patients sera fait par clé AES 256 bits. Le serveur sera doté de systèmes anti-intrusion. La sauvegarde des données du CRF sera quotidienne.

11.2.2. Conservation de la base de données

Pendant toute la durée de l'étude, la base de données de l'étude sera stockée par la société EASY-CRF sur un serveur agréé hébergeur de données de santé (HDS) (AZNetwork 40 rue Ampère, 61000 ALENCON).

A la fin de l'étude, les données sont transférées de façon sécurisée à la Direction de la Formation de la Recherche et de l'Innovation (DFRI) et stockées sur le serveur de la DFRI pour une durée de 15 ans.

11.3. Accès aux données et confidentialité

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Conformément aux dispositions législatives en vigueur notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique, les personnes ayant un accès direct aux données sources (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée sur l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

Dans chaque centre, tous les patients inclus dans l'étude se verront attribués successivement un code spécifique. Ce code comportera en premier le numéro du centre où le patient a été inclus (2 chiffres) suivi du numéro d'ordre d'inclusion des sujets (2 chiffres). Ce code sera reporté sur une liste de correspondance code/identité détenue par l'investigateur principal du centre ainsi que l'investigateur coordonnateur de l'étude.

12. ASPECTS STATISTIQUES

12.1. Calcul du nombre de sujets nécessaire

L'objectif principal est de démontrer la supériorité du Pentrox[®], associé à un protocole analgésique standard (AS) vs. protocole analgésique standard seul sur le délai de soulagement de la douleur (antalgie efficace) chez des patients militaires adultes présentant une douleur sévère (EVA \geq 60 mm) suite à un traumatisme survenu secondairement à un saut en parachute. Le délai de soulagement de la douleur (antalgie efficace) est défini comme la durée entre la randomisation (T0) et la perte de 30 mm à l'EVA par rapport à la valeur de l'EVA recueillie à l'inclusion.

Pour montrer une différence de 5 minutes dans le délai médian d'obtention d'une baisse de 30 mm à l'EVA entre les deux bras, avec un délai médian d'obtention d'une baisse de 30 mm à l'EVA de 11 minutes dans le bras AS (24,25), une probabilité de survenue d'une analgésie efficace de 90% durant les 30 premières minutes de prise en charge, au risque alpha à 5% et avec une puissance 1-bêta de 80%, **le nombre total de sujets à inclure est de 114.**

12.2. Méthodes statistiques employées

Dans un premier temps, une analyse descriptive sera menée sur l'ensemble des personnels participant à l'étude et par groupe de comparaison. Les effectifs des participants seront décrits dans un diagramme de flux (incluant les sujets inclus ou non inclus et les raisons de non inclusion, les sujets retenus ou non dans l'analyse et les raisons d'exclusion). Les variables qualitatives seront décrites à l'aide de fréquence et de proportion, les variables quantitatives seront décrites à l'aide de moyenne et écart-type ou médianes et intervalles interquartiles.

Le risque d'erreur sera fixé à 5% et les tests seront bilatéraux.

Les données seront analysées par le biostatisticien de la Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation du SSA avec le logiciel R (versions 3.5.1 ou ultérieures).

L'analyse principale sera effectuée en intention-de-traiter (ITT), c'est-à-dire que tous les patients randomisés seront inclus dans le bras dans lequel ils ont été initialement randomisés et que toutes leurs données seront utilisées quels que soient leurs changements de traitement au cours de la recherche.

Une analyse intermédiaire sera mise en place lorsque 50% de l'effectif aura été inclus afin d'évaluer la sécurité de l'étude.

12.2.1. Analyse principale

Pour répondre à l'objectif principal concernant l'analyse du délai nécessaire avant le soulagement du patient, un modèle à risques proportionnels de Cox sera utilisé. Le succès est défini comme le premier moment où le patient atteindra une baisse de 30 mm par rapport à la valeur de l'EVA recueillie à l'inclusion. L'échec est défini comme l'absence de diminution de 30 mm à l'EVA durant les 30 premières minutes de prise en charge ou le décès. Dans un premier temps l'analyse sera univariée puis les variables significatives ($p < 0.20$) seront ajoutées au modèle multivarié en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant (*backward*) jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque de 5%.

12.2.2. Analyses secondaires

1- Pour répondre au premier objectif secondaire permettant l'analyse du délai nécessaire avant le soulagement du patient, un modèle à risques proportionnels de Cox sera utilisé. Le succès est défini comme le premier moment où l'intensité de la douleur mesurée avec l'EVA sera inférieure à 40 mm. L'échec est défini comme l'absence de l'obtention d'un EVA de moins de 30 mm durant les 30 premières minutes de la prise en charge ou le décès. Dans un premier temps l'analyse sera univariée puis les variables significatives ($p < 0.20$) seront ajoutées au modèle multivarié en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant (*backward*) jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque de 5%.

2- Concernant la comparaison de la réduction du score de douleur entre les deux bras, elle sera mesurée grâce à plusieurs comparaisons de moyenne :

- La différence moyenne entre le score maximum et minimum de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge par groupe
- La différence moyenne absolue d'intensité de la douleur à chaque temps d'évaluation prévu dans l'étude par groupe.
- La différence moyenne relative d'intensité de la douleur à chaque temps d'évaluation prévu dans l'étude par groupe.
- La différence moyenne d'intensité de la douleur par groupe.

Ces 4 comparaisons de moyennes seront analysées grâce au test t de *Student*.

La réduction de la douleur sera aussi mesurée par le % SPID33, pour cette analyse, une comparaison de pourcentage sera mise en place grâce au test de Chi2 (ou test Fisher si les conditions d'applications ne sont pas respectées).

3- Pour décrire l'évolution du score de douleur au cours des 30 premières minutes de prise en charge, un modèle linéaire mixte sera utilisé. La variable à expliquer Y sera le score de douleur et la variable explicatives X sera le bras de traitement. Dans un premier temps, l'analyse sera univariée puis les variables significatives ($p < 0.20$) seront ajoutées au modèle multivarié en utilisant une méthode de

pas-à-pas descendant (*backward*) jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque de 5%. L'interaction de certaines variables pourra également être testée. Le modèle final sera déterminé grâce à la maximisation de la vraisemblance du modèle.

4- Concernant l'analyse du délai entre la randomisation du patient (T0) et la décision d'évacuation de la zone de saut, un modèle à risques proportionnels de Cox sera utilisé. Le succès est défini comme le moment de la décision d'évacuation de la zone de saut. L'échec est défini comme l'absence de d'évacuation ou le décès. Dans un premier temps l'analyse sera univariée puis les variables significatives ($p < 0.20$) seront ajoutées au modèle multivarié en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant (*backward*) jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque de 5%.

5- Pour comparer la tolérance vis-à-vis du traitement antalgique entre le bras, le nombre d'EI par bras sera comparé en utilisant le test du Chi2 et le type des EI sera décrit.

6- Pour décrire l'évolution du score de Ramsay au cours des 30 premières minutes de prise en charge, un modèle linéaire mixte sera utilisé. La variable à expliquer Y sera le du score de Ramsay et la variable explicatives X sera le bras de traitement. Dans un premier temps, l'analyse sera univariée puis les variables significatives ($p < 0.20$) seront ajoutées au modèle multivarié en utilisant une méthode de pas-à-pas descendant (*backward*) jusqu'à l'obtention d'un modèle significatif au risque de 5%. L'interaction de certaines variables pourra également être testée. Le modèle final sera déterminé grâce à la maximisation de la vraisemblance du modèle.

7- Pour répondre à l'objectif de faire état des traitements et manœuvres utilisés au cours de la prise en charge en dehors du médicament expérimental, l'AS et les traitements antalgiques et sédatifs concomitants selon l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé et les manœuvres utilisées seront analysés de manière descriptive.

8 à 12- Concernant les objectifs de comparaison du niveau de satisfaction des patients concernant l'efficacité et la tolérance du traitement antalgique dans les 2 bras, de comparaison du niveau de satisfaction des soignants concernant l'efficacité, la tolérance et la facilité de mise en œuvre du traitement antalgique dans les 2 bras. Ces 5 comparaisons de moyennes seront effectuées en utilisant le test t de *Student*.

12.2.3. *Analyse intermédiaire*

L'analyse intermédiaire sera réalisée à 50% des effectifs atteints afin de comparer les résultats de l'analyse de l'objectif principal et la fréquence des événements indésirables dans les deux bras. Les résultats de l'analyse intermédiaire seront soumis au comité de surveillance indépendant.

Le délai nécessaire avant le soulagement de la douleur du patient sera donc analysé de manière intermédiaire, pour cela un modèle à risques proportionnels de Cox sera utilisé. Pour l'analyse de l'effet délétère, la fréquence des événements indésirables sera évaluée et comparée entre les 2 bras grâce au test du Chi2.

13. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

13.1. Contrôle de qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Les éléments à revoir lors de ces visites et la fréquence de ces visites seront définis préalablement à la mise en place de l'étude en collaboration avec l'investigateur coordonnateur et le responsable scientifique et selon l'évaluation du niveau de risque de l'étude.

L'étude a été identifiée comme interventionnelle relevant du risque A.

Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- respect du protocole de la recherche, des procédures qui y sont définies et des textes réglementaires en vigueur,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc., ...),
- gestion du médicament expérimental.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

13.2. Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche ou une inspection conduite par les autorités de santé ou la commission nationale informatique et libertés. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les auditeurs/inspecteurs devront avoir un accès direct aux données sources et médicales et à tout document utile lié à la conduite de l'étude clinique.

La confidentialité des données et l'anonymat des sujets seront alors respectés.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

13.3. Engagement de responsabilité

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ (CV) personnel actualisé, daté et signé. Le CV comprendra un numéro RPPS, le numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins (hors médecins militaires) et les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation des tâches précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

14. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

14.1. Justification éthique du protocole

14.1.1. Distinction soin / recherche

Les éléments mis en place spécifiquement pour la recherche consistent en une randomisation, à l'administration de Pentrox® chez les patients randomisés dans le bras concerné, la mesure du score de douleur via une EVA et le remplissage d'un questionnaire de satisfaction.

14.1.2. Rapport bénéfices / risques

14.1.2.1. Bénéfices

Bénéfice(s) individuel(s) :

Il n'y a pas de bénéfice individuel direct à participer à cette étude.

Bénéfice(s) collectif(s) :

Si l'étude montre l'efficacité du Pentrox® dans la prise en charge antalgique du militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut, les bénéfices collectifs qui pourront en découler sont :

- Un délai d'évacuation moindre comme montré dans une analyse rétrospective de >50 000 adultes, les auteurs ont montré que le « care time » était de 37 minutes si la morphine était utilisée comme agent analgésique versus 28 minutes pour le méthoxyflurane inhalé (26)
- Une diminution de la consommation d'autres antalgique comme par exemple l'absence de nécessité à recourir à des drogues opioïdes et paliers 3

Le Pentrox® se différencie en effet des autres thérapeutiques utilisées en traumatologie par sa voie de diffusion inhalée qui permet non seulement une administration instantanée mais également une auto-administration et une auto-gestion de la quantité de gaz inhalé. Il libère ainsi les soignants à d'autres tâches, permet de surseoir à la pose d'une voie veineuse périphérique diminuant ainsi les effets indésirables liés à leur installation (douleur du patient, inconfort du cathéter, accident d'exposition au sang par le soignant...).

14.1.2.2. Risques

Les risques liés à l'étude correspondent à l'apparition d'effets indésirables suite à l'administration de Pentrox® (bras Pentrox® + AS). Les participants randomisés dans le bras AS ne seront pas exposés à des risques supplémentaires en participant à la recherche.

14.1.2.3. Balance bénéfique/risque

- Pour le bras « Pentrox® +AS » :

Au regard du peu d'effets indésirables attendus et de sa non-infériorité par rapport aux antalgiques de la même catégorie, la balance bénéfique/risque est considérée comme favorable.

- Pour le bras « AS » :

S'agissant de la prise en charge standard, les participants de ce bras ne sont pas exposés à des risques supplémentaires en participant à la recherche. La balance bénéfique/risque est donc favorable.

14.1.3. Choix méthodologiques

Sur le plan éthique, il nous a paru important de favoriser un design d'essai en add-on. En effet, les recommandations ne sont pas précises sur l'utilisation du Pentrox® après évaluation de l'échelle EVA car elles ne parlent que de « douleurs modérées à sévères ». Au final, la prise en charge initiale dans les deux bras est la même :

- Arrivée sur zone
- Interrogatoire
- Déséquipement
- Prises des constantes
- Mise en place du scope
- Pose de la voie veineuse périphérique

Le seul changement dans le bras Pentrox® + AS est l'administration de Pentrox® après la randomisation. Les patients du bras « Pentrox® + AS » pourront bénéficier de la titration de morphine intra-veineuse si l'EVA n'est pas < 60 mm après administration initiale de Pentrox® et après la pose de la voie veineuse périphérique.

14.2. Conformité aux textes de références

La recherche sera conduite conformément au présent protocole, et en accord avec la déclaration d'Helsinki (modifiée à Fortaleza en 2013 Cf. version intégrale), aux recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC, ICH E6) ainsi qu'à toute réglementation applicable localement.

Cette recherche répondant à la définition du 1° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, elle est soumise à l'obtention de l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans les conditions fixées par l'article L 1121-10 du code de la Santé publique, l'Etat assume l'indemnisation, pour les personnes qui s'y prêtent, des conséquences dommageables de la recherche.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à la Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2018-493 du 20 juin 2018 et du règlement général de protection des données (articles 6.1.f, 9. j et l'article 13).

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 73 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. La Direction centrale du service de santé des armées, promoteur de cette étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ». Cette étude fera également l'objet d'une inscription au registre d'activités de traitement du Service de Santé des Armées (MINARM/SSA).

Le responsable du traitement des données pour le Service de santé des armées est la Directrice centrale du SSA. Le délégué à la protection des données est la directrice des affaires juridiques du Ministère des Armées (MINARM). Le représentant du responsable de traitement peut être contacté à l'adresse : ssa.rtt.fct@intra.def.gouv.fr.

Cette recherche est enregistrée dans le registre européen des essais clinique (EudraCT).

Cette recherche fera l'objet d'un enregistrement sur le site <https://clinicaltrials.gov>.

14.3. Amendement au protocole

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur et, celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et/ou l'autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est-à-dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP et à l'ANSM à titre d'information.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

15. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques **pour une durée de 15 ans** suivant la fin de la recherche :

- Par les médecins :
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole,
 - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants,
 - Les cahiers d'observation,
 - Les dossiers sources des participants,
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche.

Tous ces documents sont sous la responsabilité du médecin pendant la durée réglementaire d'archivage.

- Par le promoteur :
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole,

- Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants,
- L'original des cahiers d'observation,
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche.

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction et donnera son accord écrit. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

16. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

16.1. Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par le biostatisticien de la Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation du SSA. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis à la Direction centrale du Service de santé des armées. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur (Direction centrale du Service de santé des armées), de tous les professionnels de santé ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche et des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006 ; Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals Updated, IJCME, 2018).

16.2. Communication des résultats aux patients

Conformément à l'article L1122-1 du code de la santé publique, les patients sont informés des résultats globaux de la recherche par l'investigateur coordonnateur sur simple demande.

16.3. Cession des données

Le recueil et la gestion des données sont assurés par la 1^{ère} Chefferie du Service de Santé (1^{ère} C.S.S) / 6^e antenne médicale spécialisée. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par la Direction centrale du Service de santé des armées (promoteur de la recherche) et font l'objet d'un contrat écrit.

**ANNEXE 13 BIS : COURRIER INTERMEDIAIRE DE LA DEMANDE D'ESSAI
CLINIQUE A L'ANSM**



**COURRIER INTERMEDIAIRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION
D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

Date : 14/09/2021

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Multicenter randomized study assessing the efficacy and tolerance of pain management combining Pentrox with a standard analgesic protocol in comparison with the standard analgesic protocol alone in military parachutists with hyperalgesic trauma on jump zone		
Promoteur	Direction Centrale du Service de Santé des Armées		
Réf à rappeler	MEDAECNAT-2021-08-0020_2021-001171-16	N° EudraCT	2021-001171-16
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction des Autorisations/ Pôle Essais Cliniques		Christophe RENARD Direction de la Formation, de la Recherche et de l'Innovation Tel : +33 1 40514103	
Dossier suivi par : Rosalyne BOURAS Mel : rosalyne.bouras@ansm.sante.fr / ECDA2@ansm.sante.fr		Mél	christophe1.renard@intradef.gouv.fr
CPP destinataire	Sud-Méditerranée IV	Mél	cppsudmed4@orange.fr

Madame, Monsieur,

Suite à l'évaluation de votre demande d'autorisation relative à l'essai clinique ci-dessus référencé, je vous demande de répondre aux demandes formulées ci-après, au plus tard le : 24/09/2021.

Ce délai court à compter de la date de réception de ce courriel et ne suspend pas le délai dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur votre demande d'autorisation. Il vous est possible de fournir un argumentaire, dans le délai fixé ci-dessus, afin de justifier la non prise en compte ou la non transmission des éléments demandés. Les éventuelles publications citées comme justification devront être transmises dans leur intégralité. Dans le cas où vous ne produiriez pas les éléments demandés dans les délais impartis, je vous informe que vous seriez réputé(e) avoir renoncé à votre demande.

Afin d'optimiser la gestion des délais d'évaluation de ce dossier, je vous demande de transmettre vos réponses ainsi que toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr et ecda2@ansm.sante.fr. A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC / Réponse au CI / Réf à rappeler**.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

code : AEC_FOR003 v03

Je vous demande :

1. Concernant l'évaluation des données pharmaceutiques absence de question

2. Concernant l'évaluation des données non cliniques absence de question

3. Concernant l'évaluation des données cliniques

3.1. Le protocole devra définir les médicaments autorisés et interdits dans le cadre de l'étude.

3.2. La morphine étant un stupéfiant, son stockage et son transport devront répondre à la réglementation sur les stupéfiants. Cela doit être précisé dans le protocole.

4. Concernant l'évaluation des données relatives à la sécurité virale : absence de question

Lors de la transmission de la version ainsi amendée du protocole, je vous demande de veiller à :

- lister les différentes sections du protocole qui auront été modifiées ;
- faire apparaître clairement ces modifications dans les différentes sections concernées (par exemple, en les surlignant ou en utilisant le mode de suivi des modifications) ;
- identifier cette version par une date et un numéro.

J'attire votre attention sur le fait qu'il vous appartiendra également de me transmettre le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (version xml et word ou pdf) modifié de façon à prendre en compte ces modifications, le cas échéant.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Gaëlle GUYADER
Directrice
Direction des Autorisations

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MEDITERRANEE IV

Président : Pr. Jean-Marc DAVY

Montpellier, le 14 septembre 2021

Référence CPP : 21.02384.000022

N° EudraCT : 2021-001171-16

Le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée IV a été saisi le 17 août 2021 d'une demande d'avis sur le projet de recherche impliquant la personne humaine, soumis dans le cadre de la phase préparatoire à la mise en application du Règlement UE 536/2014 (donc catégorie 1 médicament), intitulé : **Etude multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une prise en charge de la douleur associant le Pentrox® à un protocole analgésique standard en comparaison du protocole analgésique standard seul chez le militaire parachutiste présentant un traumatisme hyperalgique sur zone de saut**

Référence promoteur : 2020PRI05 / PENTRAUMIL-Chrono

Référence ANSM :

Promoteur : DIRECTION CENTRALE DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES 60 Boulevard du Général Martial Valin, CS 21623 – 75015 Paris cedex 15	Investigateur-coordonnateur Dr. Nicolas VERTU 6eAntenne Médicale Spécialisée, BA 123, rue de la base, 45140 BOULAY LES BARRES
Personne chargée du dossier : Christophe RENARD – Tél : 01 40 51 41 03 - mail : christophe1.renard@intradef.gouv.fr	

Le comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de sa séance du 14 septembre 2021 et a été amené à formuler une demande de modifications complémentaires.

Prendent part au vote les membres titulaires et les membres suppléants en cas d'absence du titulaire.
Ont participé à la séance du mardi 14 septembre 2021, Mesdames et Messieurs :

	Titulaires	Suppléants
Catégorie I	T. CHEVALLIER, JM. DAVY, S. DELAINE-CLISANT	JF. LASSALVY
Catégorie II	J. RIBSTEIN	
Catégorie III	A. CASTET-NICOLAS	
Catégorie IV	A. PRADES	
Catégorie V		
Catégorie VI	J. GHIA	
Catégorie VII		
Catégorie VIII	V. RAGE	
Catégorie IX	A. PILON, B. SAINT-AUBERT	

Dossier recevable le 26 août 2021	
Formulaire de demande d'avis : reçu le 17 août 2021	Document additionnel : 16 août 2021
Protocole : v.1.0 du 13 août 2021	Résumé : v.1.0 du 13 août 2021
3 notes d'information : v.1.0 du 13 août 2021 « participant », « poursuite » et « proche ou personnel soignant indépendant »	3 consentements éclairés : v.1.0 du 13 août 2021 « participant », « poursuite » et « proche ou personnel soignant indépendant »

Référence CPP : 21.02384.000022

N° EudraCT : 2021-001171-16

<i>Suite du dossier</i>	
Liste investigateur : v.1.0 du 13 août 2021	Assurance : NA - courrier du 16 août 2021
RCP Pentrox® (METHOXYFLURANE MUNDIPHARMA) : māj du 3 juin 2019	Preuve de la conformité du traitement des données : récépissé CNIL MR-1 n°2020648 du 3 janvier 2017
Justification de l'adéquation des moyens : 16 août 2021	CRF visite d'inclusion et visite d'évaluation : v.1 du 13 août 2021
3 questionnaires : v.1 du 13 août 2021 Q. de satisfaction soignant (J1) Q. de satisfaction patient (J1) Recueil des effets indésirables (visite de fin d'étude J14)	Affiche : v.1 du 13 août 2021

L'avis du comité sur le dossier est :

en attente de modifications mineures

Le Comité a examiné le dossier ci-dessus référencé et vous transmettra son avis après analyse de vos réponses à ses demandes d'informations et de modifications. Nous vous rappelons que vous disposez d'un délai de 12 jours ouvrés à compter de la réception de ce document pour nous répondre.

PARTIE 1 (questions transmises à l'ANSM)

1. Qualification de la recherche et conformité du dossier au regard de la qualification : pas de commentaires
2. Pertinence et conception de la recherche :

Méthodologie

- 2.1. Justifier pourquoi les mesures répétées de l'EVA ne sont pas homogènes entre le T0 et le T30
- 2.2. Quelle est la fréquence des accidents sur zone de saut ?
- 2.3. Le calcul de NSN n'est pas adapté : il faut prendre en compte que l'analyse sera temporelle avec des mesures répétées. Le choix d'une approche de type courbe de survie paraît plus appropriée.
- 2.4. L'analyse statistique doit être adaptée également à cette approche
- 2.5. Pouvez-vous nous donner des exemples de traumatisme hyperalgique non graves.
- 2.6. Critères de non inclusion : ajouter les critères légaux (Cf code de la Santé Publique article L1121-5 à L.1121-8)
3. Information et inclusion des participants : pas de commentaires
4. Autres éléments liés à la présentation et/ou à l'organisation de l'étude :
 - 4.1. Six bases aériennes sont déclarées comme lieu de recherche. Les patients sont recrutés en zone de saut. Qu'en est-il de l'autorisation de lieu de recherche nécessaire pour toute RIPH
5. Protection des personnes (notamment les participants) : pas de commentaires
6. Autres : pas de commentaires

PARTIE 2 :

7. Commentaires détaillés sur la rédaction des documents à destination des participants :**Note d'information**

7.1. Eu égard aux conditions de présentation de la NI, n'est-il pas possible dans l'explication d'utiliser une partie de l'affiche de recrutement

PROTOCOLE ANTI-DOULEUR HABITUEL Basé sur l'administration de morphine (intraveineuse)	vs	PROTOCOLE ANTI-DOULEUR HABITUEL Basé sur l'administration de morphine (intraveineuse) + PENTHROX® Médicament anti-douleur à inhaler En auto-administration
Pour qui ? Les militaires blessés		Où ? Sur zone de saut
Pourquoi ? Etudier si l'ajout de Pentrox® permet de soulager plus rapidement la douleur en cas de blessure hyperalgique (= très douloureuse)		
Comment ça se déroule ?		
J0 = Vous êtes blessé suite à un accident de saut → L'équipe médicale intervient → Vous répondez aux critères d'éligibilité → Vous donnez votre consentement pour participer à l'étude → Un tirage au sort est effectué :		
* Vous bénéficiez du Pentrox® en plus du protocole anti-douleur habituel		
OU		
* Vous bénéficiez du protocole anti-douleur habituel seul		
J1 = Appel téléphonique le lendemain de votre accident → Vous répondez à un questionnaire de satisfaction		
J14 = Appel téléphonique 2 semaines après votre accident → Nous vous interrogeons sur les éventuels effets indésirables		

Note d'information poursuite, note d'information à l'attention des proches ou du personnel soignant

7.2. Une note d'information et un consentement sont prévus dans cette étude. Les participants ayant un trouble de la conscience ne pouvant participer à l'étude (critère de non inclusion). Les notes d'information et le consentement différé ainsi que pour les proches sont-elles vraiment nécessaires ? Expliciter

Consentement

7.3. Supprimer la mention « *Lu et approuvé* »

Le Président de Séance
Professeur Jean-Marc DAVY

ANNEXE 14 : POSTER PRESENTE AU CONGRES DE MEDECINE ET CATASTROPHE



HALOGÉNÉS ET SITUATIONS D'EXCEPTION

MP Nicolas Vertu (Médecin responsable 6^e AMS, 1^e CSS), IHA Antoine Boisgard (interne de l'HIA Laveran)

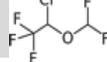
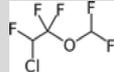


La gestion de la douleur chez un patient hyperalgique (EVA ≥ 6) suite à un traumatisme aigu est l'un des points clé de la prise en charge médicale initiale.

L'arsenal thérapeutique à la main des soignants est varié, tant par les molécules disponibles que par leur voie d'administration

LES HALOGÉNÉS : QU'EST-CE QUE C'EST ?

Hydrocarbures avec un atome halogène (fluor, bromure, chlore), utilisés depuis la fin du 19^e siècle comme gaz anesthésiants de par leur volatilité et leur rapide élimination respiratoire. Ils agissent par blocage de la transmission synaptique des voies somesthésiques et motrices.



LE MÉTHOXYFLURANE



Ether halogéné utilisé en anesthésie jusque dans les années 1970. Arrêté pour cause de néphrotoxicité à hautes doses (anesthésiantes).

Remis au goût du jour comme antalgique depuis le début des années 1990 en Australie et Nouvelle-Zélande. Utilisation à doses diminuées par auto inhalation sous le nom de Pentrox®

Mécanisme: inhibition des récepteurs NMDA au glutamate dans la voie de la douleur¹ (comme la kétamine)

Contrairement aux autres halogénés, il possède un effet antalgique observé au-delà de la période post-opératoire, permettant de diminuer les besoins en opioïdes

LE PENTHROX®



1. Filtre charbon pour utilisation
2. Auto inhalateur Pentrox®
3. Flaçon de méthoxyflurane
4. Dragonne

l'AMM en France en novembre 2016 dans l'antalgie primaire des douleurs traumatiques non graves modérées à sévères suite à la publication de l'étude STOP². Celle-ci a montré une efficacité significative du pentrox versus placebo sur 300 patients. Les premiers effets antalgiques ont été observés en moins de 5 min (6-10 inhalations), avec un pic d'efficacité à 15min.

1^e C.S.S : Observations de terrain en 2018 sur 5 cas de traumatismes aigus hyperalgiques³ :

réduction de 3 à 4 points de l'EVA initiale en moins de 5 minutes chez des blessés hyperalgiques présentant un traumatisme suite à un saut en parachute



Constats :

- Traumatismes hyperalgiques fréquents chez les militaires parachutistes
- Maillon initial manquant de la chaîne antalgique, reposant essentiellement sur titration de morphine IV
- Pauvreté d'études comparatives entre le Pentrox® et les autres antalgiques d'urgence



Etude PENTRAUMIL Chrono ©

Le Pentrox® permet-il une antalgie efficace plus rapide qu'une titration en morphine intra-veineuse ?

-  Étude interventionnelle, prospective, pragmatique, randomisée, multicentrique, ouverte
-  Unités de la brigade parachutiste française, 150 patients
-  Deux groupes parallèles :
 - Traitement antalgique conventionnel par titration morphine IV
 - Traitement initial par Pentrox +/- titration morphine IV
-  3 ans d'inclusion

Objectifs secondaires

- Épargne antalgique palier 3 ?
- Diminution du temps de prise en charge ?
- Effets secondaires comparables à la morphine ?
- Description de l'évolution de l'EVA pendant les 30 premières minutes

1. Marjanovic N, Drugeon B, Moya M, Guénézan J. Le méthoxyflurane : agent analgésique utile aux urgences ? Le Praticien en Anesthésie Réanimation, juin 2018;22(3):129-33.
 2. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, 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. août 2014;31(8):613-8.
 3. N. Vertu, M. David, A. Becheau, S. Habas, Y. Le Vaillant, J. Samy. Analgésie par méthoxyflurane dans la prise en charge initiale du parachutiste blessé lors d'un saut. Médecine et Armées. 2019;2(47):211-6.

ANNEXE 15 : LETTRE A LA REDACTION DANS LA REVUE « MEDECINE ET CATASTROPHE »

Médecine de Catastrophe - Urgences Collectives 2021;5(1):77-79

Lettre à la rédaction

Place du Pentrox[®] en milieu militaire : le projet PENTRAUMIL Chrono[©]

Use of Pentrox[®] in paratroopers unit: PENTRAUMIL Chrono[®] clinical trial

Introduction

Les gaz halogénés sont des hydrocarbures dont certaines parties de la molécule ont été substituées par un atome halogène (bromure, chlore ou fluor). Leur première utilisation en anesthésie fut rapportée avec de l'éther par Morton en 1846 aux États-Unis pour une extraction dentaire et en 1847 en France.

Leur mécanisme d'action n'est pas entièrement connu. Il associe des effets médullaires et supra-médullaires avec inhibition de la transmission de l'influx nerveux dans les synapses des voies somesthésiques et motrices, ainsi que de la propagation axonale à plus fortes concentrations. Une potentialisation de l'effet inhibiteur de l'acide gamma-amino-butérique (GABA) entraîne une désensibilisation des récepteurs nicotiniques et muscariniques à l'acétylcholine [1].

Leur index thérapeutique est élevé et leur toxicité modérée pour les produits récents. Leur élimination rapide par voie respiratoire permet une adaptation quasi immédiate du niveau de l'anesthésie.

L'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane sont, encore aujourd'hui, les trois gaz les plus administrés en anesthésie [1].

Le Pentrox[®]

Le méthoxyflurane a été commercialisé en 1962 puis utilisé en anesthésie jusqu'en 1974, date à laquelle il fut retiré du marché en raison de sa néphrotoxicité à fortes doses (anesthésiques). Durant ces quelques années d'utilisation, une efficacité antalgique prolongée était observée en postopératoire [2]. Cet effet était attribué à une inhibition des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), comme décrit dans le mécanisme d'action de la kétamine [3].

Cette propriété justifia la conception et la commercialisation en 1975 d'un auto-inhalateur contenant une dose réduite de méthoxyflurane (Fig. 1).

Le Pentrox[®] est utilisé dans l'antalgie d'urgence en Australie depuis 1993 et en Nouvelle-Zélande depuis 2002. Son emploi est également décrit pour l'antalgie procédurale lors de réalisation de pansements chez des patients brûlés [4].

L'étude prospective STOP 1, incluant 300 patients, retrouvait en 2014 une supériorité du Pentrox[®] versus placebo [5]. Les premiers effets antalgiques y étaient décrits dès six à dix inhalations avec un pic d'efficacité à 15 minutes et une diminution de la douleur initiale de plus de trois points d'EVA. Une auto-inhalation continue permettait une antalgie de 25 à 30 minutes.

Une autorisation de mise sur le marché fut par la suite délivrée en France en 2016 pour la prise en charge des douleurs modérées à sévères chez des adultes conscients.

Un maximum de deux flacons de méthoxyflurane peut être administré en une seule prise et cinq flacons dans la même semaine.

Les contre-indications sont l'insuffisance rénale ou hépatique sévère, un antécédent d'hyperthermie maligne, une instabilité hémodynamique et un trouble de la conscience avec un score Glasgow < 13.

En l'absence d'étude sur la population pédiatrique, l'utilisation du Pentrox[®] n'est pas recommandée chez les enfants.

Une littérature pauvre

La comparaison entre le Pentrox[®] et d'autres antalgiques n'a fait l'objet que de quelques études dans le cadre de l'urgence. Une étude australienne comparait en 2011 le méthoxyflurane et le fentanyl intra-nasal dans le cadre de douleurs d'origine viscérale. Le délai d'action était plus rapide avec le méthoxyflurane, mais l'antalgie ensuite plus efficace avec le fentanyl intra-nasal [6].

Trois principaux travaux ont été initiés depuis la mise sur le marché du Pentrox[®] en France.

L'étude multicentrique, prospective randomisée PenASAP retrouvait un soulagement plus rapide comparé au traitement standard chez les patients hyperalgiques se présentant aux urgences pour une douleur d'origine traumatique [7].

En Italie, l'étude prospective, randomisée MEDITA, rapporte une antalgie plus efficace avec le méthoxyflurane inhalé par rapport traitement standard chez 274 patients présentant un traumatisme de membre [8].

De méthodologie similaire, l'étude espagnole InMEDIATE rapporte une efficacité supérieure du méthoxyflurane comparé aux autres antalgiques recommandés en termes de temps médian de premiers effets antalgiques, de délai avant premier soulagement ainsi que de pic de soulagement [9].

Les limites de ces études furent cependant discutées par plusieurs auteurs, soulignant notamment l'oligoanalgesie pratiquée au sein des groupes témoins ou encore l'absence de supériorité démontrée par rapport au protoxyde d'azote (Kalinox[®]).

La conduite d'études complémentaires indépendantes reste donc une nécessité.

Utilisation du Pentrox[®] en pré hospitalier

Bien que conscients des limites décrites ci-dessus, de nombreux services d'urgences civils et militaires ont intégré le Pentrox[®] dans leur arsenal thérapeutique.

Pour le préhospitalier et potentiellement la médecine de catastrophe, son faible encombrement et sa simplicité d'utilisation en font un outil potentiellement intéressant.

Confrontées à la prise en charge fréquente d'accidents de sauts en parachute, les équipes médicales de la 1^{re} Chefferie

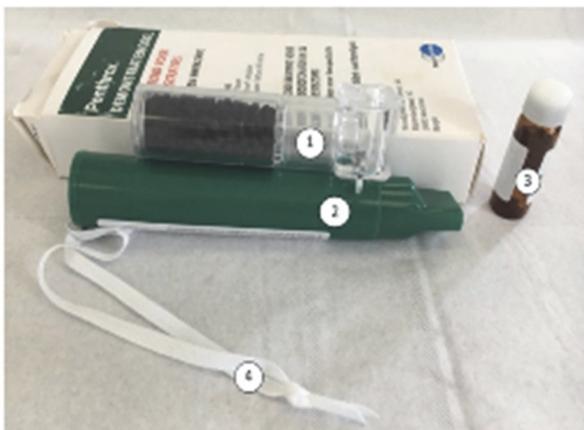


Figure 1. Kit Auto-inhalateur Penthrox®. 1 : filtre charbon pour utilisation en milieu confiné ; 2 : auto inhalateur Penthrox® ; 3 : flacon de méthoxyflurane ; 4 : dragonne. ©N.VERTU.

du Service de Santé (CSS) pour les forces spéciales rapportent un intérêt du produit, notamment en situation isolée ou lors de la prise en charge simultanée de plusieurs blessés, comme souvent rapporté dans ce type de contexte (Fig. 2) [10]. Les praticiens décrivent un soulagement rapide de la douleur avec une baisse de trois à quatre points de l'EVA initiale dans les cinq premières minutes et une facilité d'utilisation de l'auto-inhalateur par les blessés et l'équipe médicale. L'utilisation du Penthrox® semble par ailleurs permettre une prise en charge plus rapide en diminuant la durée de conditionnement des blessés avant évacuation.

L'étude PENTRAUMIL Chrono®

L'expérience de terrain vécue par les équipes de la 1^{er} CSS et leur volonté de mieux documenter l'éventuel bénéfice Penthrox® ont conduit au projet PENTRAUMIL Chrono®.

Premier travail spécifiquement centré sur le préhospitalier en milieu militaire, l'étude interventionnelle, pragmatique, randomisée prospective, ouverte et multicentrique PENTRAUMIL Chrono® inclura des militaires parachutistes présentant un traumatisme hyperalgique survenu suite à un saut en parachute.

Son objectif principal sera de comparer, entre deux groupes de patients, le délai médian d'obtention d'une antalgie efficace, définie par la diminution de la douleur initiale d'au moins trois points sur l'échelle d'EVA.

Le groupe contrôle bénéficiera d'une antalgie conventionnelle par titration de morphine intraveineuse dès la voie d'abord posée et le patient monitoré. Le groupe interventionnel comprendra une antalgie primaire par Penthrox®, puis un relai par titration de morphine si nécessaire dès le patient correctement conditionné.

L'EVA sera évaluée toutes les deux minutes pendant 10 minutes, puis toutes les cinq minutes jusqu'à 30 minutes après le début de la prise en charge afin d'obtenir des précisions actuellement inexistantes dans la littérature sur la cinétique d'action du Penthrox®.

Les critères secondaires de jugement de cette étude seront la satisfaction ressentie par les soignants et les patients, le taux d'épargne en antalgique de palier 3, les délais d'évacuation de



Figure 2. Inhalations sous supervision d'un personnel paramédical. ©N. VERTU.

la zone, la tolérance, les effets secondaires des produits utilisés et l'évolution de l'EVA durant les 30 premières minutes de la prise en charge. Cette étude sera conduite sur trois ans maximum, avec inclusion de 114 patients au sein de plusieurs unités parachutistes françaises.

L'étude sera totalement financée par le Service de santé des Armées. Sa validation par le comité de protection des personnes et de l'agence nationale de sécurité des médicaments est en cours.

Conclusion

Le Penthrox® est de plus en plus utilisé par les médecins urgentistes civils ou militaires. Son faible encombrement, sa facilité d'emploi et sa cinétique d'action rapide, avant même la pose d'une voie veineuse périphérique, en font un produit potentiellement intéressant pour le préhospitalier et la médecine de catastrophe.

Son intérêt et sa place méritent cependant d'être précisés par la réalisation d'études scientifiques prospectives complémentaires et indépendantes.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Odín I, Nathan N. Anesthésiques halogénés. *EMC Anesth Reanim* 2005;2(2):79-113.
- [2] Torda TAG. The analgesic effect of methoxyflurane. *Anaesthesia* 1963;18(3):287-9.

- [3] Hurst E. évaluation de l'utilité et de l'efficacité du méthoxyflurane sous forme inhalée sur la prise en charge immédiate de la douleur post-traumatique aux urgences du CH Dax avant toute prise en charge médicale : une étude observationnelle prospective. *Médecine humaine et pathologie*; 2019 [dumas-02151104].
- [4] Marjanovic N, Drugeon B, Moya M, Guénézan J. Le méthoxyflurane : agent analgésique utile aux urgences ? *Prat En Anesth Reanim* 2018;22(3):129-33.
- [5] Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, 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.
- [6] Johnston S, Wilkes GJ, Thompson JA, Ziman M, Brightwell R. Inhaled methoxyflurane and intranasal fentanyl for prehospital management of visceral pain in an Australian ambulance service. *Emerg Med J* 2011;28(1):57-63.
- [7] Ricard-Hibon A, Lecoules N, Savary D, Jacquin L, Wiel E, Deschamps P, et al. Inhaled methoxyflurane for the management of trauma related pain in patients admitted to hospital emergency departments: a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PenASAP study). *Eur J Emerg Med* 2020. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000686 [Publish Ahead of Print].
- [8] Voza A, Ruggiano G, Serra S, Carpinteri G, Gangitano G, Intelligente F, et al. Inhaled methoxyflurane versus intravenous morphine for severe trauma pain in the emergency setting: subgroup analysis of MEDITA, a multicenter, randomized, controlled, open-label trial. *J Pain Res* 2020;13:491-502.
- [9] Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, et al. Inhaled methoxyflurane provides greater analgesia and faster onset of action versus standard analgesia in patients with trauma pain: InMEDIATE: a randomized controlled trial in emergency departments. *Ann Emerg Med* 2020;75(3):315-28.
- [10] Vertu N, David M, Becheau A, Habas S, Le Vaillant Y, Samy J. Analgésie par méthoxyflurane dans la prise en charge initiale du parachutiste blessé lors d'un saut. *Med Arm* 2019;2(47):211-6.

Antoine Boisgard^{a,*} antoine.boisgard@intradef.gouv.fr

Edouard Paley^b, Cécile Bujon^c, Stéphane Travers^d

Nicolas Vertu^e

^aHôpital d'instruction des armées Laveran, 34, boulevard

Laveran, 13013 Marseille, France

^b6^e antenne médicale spécialisée, 1^{er} chefferie du service de

santé, BP 64229, 45144 Saint-Jean-de-la-Ruelle cedex,

France

^c1^{er} chefferie du service de santé, BA 107, route de Gisy,

78140 Villacoublay, France

*Auteur correspondant (A. Boisgard)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RÉSUMÉ

La recherche clinique en médecine générale se développe de plus en plus en ambulatoire, sous l'impulsion du Collège National des Enseignants Généralistes et de l'Association française des jeunes chercheurs en médecine générale (FAYR-GP) qui en sont les principaux moteurs. Les protocoles de soin sont en constante évolution du fait de l'arrivée régulière sur le marché de médicaments et procédés nouveaux. Leur modification et adaptation doit s'appuyer sur des preuves scientifiques solides, permettant de s'assurer d'une réelle efficacité, afin d'apporter aux patients la meilleure prise en charge.

Ce travail de thèse, débuté depuis plus de trois années, a permis l'élaboration du protocole du projet de recherche clinique Pentraumil chrono[®] qui a été soumis à la validation du comité de protection des personnes et de l'agence nationale de sécurité des médicaments. Cette étude visera à comparer deux prises en charge antalgiques différentes au sein d'une population de militaires présentant un traumatisme hyperalgique à la suite d'un saut en parachute. La première prise en charge consistera à l'utilisation de Pentrox[®] associé à une analgésie standard, la seconde à une analgésie standard seule. En-effet, cette partie primordiale de la prise en charge est encore trop longue et pas assez efficace dans certains cas, avec des répercussions négatives sur la qualité globale des soins apportés. Le Pentrox[®] pourrait venir compléter les protocoles antalgiques actuels en améliorant la maîtrise de la douleur et en diminuant le temps de prise en charge.

Mots-clés : Pentrox, méthoxyflurane, parachutiste, blessé hyperalgique, morphine.