

1	Promoteur : CHU de Limoges	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : MORPHINE ; CHIROCAÏNE	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : NA	
4	Titre complet de la recherche : Techniques anesthésiques locorégionales et qualité de vie en soins palliatifs (TALVISOP)	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Dr Gérard TERRIER	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : 2 lieux de recherche Limoges et Bordeaux	
7	Publications <sup>3</sup> : NA	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : IV
8.1	- date de la première inclusion : 02/07/2010	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 21/04/2015	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'amélioration de la qualité de vie globale des patients objectivée par l'item 15 du questionnaire EORTC QLQ-C15-PAL, une semaine après la mise en place d'une analgésie locorégionale.</li> </ul> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - Evaluer l'amélioration des différentes dimensions de la qualité de vie objectivées par le questionnaire EORTC QLQ-C15-PAL, une semaine après la mise en place d'une analgésie locorégionale.</li> <li>• 2 - Evaluer l'amélioration de la qualité de vie globale des patients objectivée par l'item 15 du questionnaire EORTC QLQ-C15-PAL, 48 h et un mois après la mise en place d'une analgésie locorégionale.</li> <li>• 3 - Evaluer l'amélioration de l'état douloureux des patients 48 h après la mise en place d'une analgésie locorégionale par l'EVA.</li> <li>• 4 - Evaluer la réduction des posologies des traitements médicamenteux conventionnels per os ou par voie parentérale 1 semaine après la mise en place d'une analgésie locorégionale</li> </ul>	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : étude multicentrique, ouverte.	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 38	
12.2	- nombre de personnes analysées : 13	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Douleur en soins palliatifs</p> <p><b>Critères d' inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malade majeur capable (âgé d'au moins 18 ans), homme ou femme, sans distinction d'origine ethnique.</li> <li>• Malade porteur d'un cancer.</li> <li>• Patient en abstention de traitement curatif pour le cancer incriminé, en soins palliatifs, mais ayant une espérance de vie supérieure à une semaine.</li> <li>• Traitements en cours contre les douleurs nociceptives et/ou neuropathiques, oraux ou parentéraux, insuffisants à calmer le patient (douleurs rebelles) se traduisant par un score élevé de l'EVA (score supérieur ou égal à 7).</li> </ul>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consentement écrit du patient.</li> <li>• Patient affilié à un régime d'assurance maladie.</li> <li>• Injection test s'étant montrée efficace.</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion</b></p> <p>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malade mineur ou majeur incapable.</li> <li>• Malade porteur d'un cancer non en abstention d'un traitement curatif.</li> <li>• Malade dont les douleurs pourraient répondre aux traitements conventionnels oraux ou parentéraux.</li> <li>• Refus du malade.</li> <li>• Malade ayant des troubles de l'hémostase ou ayant un traitement anticoagulant.</li> <li>• Malade ayant une infection locale au(x) point(s) de ponction(s) contre-indiquant la mise en place de tout ou partie du dispositif analgésique.</li> <li>• Malade présentant une sensibilisation antérieure aux anesthésiques locaux (bien que le seul produit dont l'utilisation est envisagée au cours de cette étude soit la L-bupivacaïne).</li> <li>• Malade en hypotension sévère.</li> <li>• Malade non affilié à un régime d'assurance maladie.</li> <li>• Malade présentant une contre-indication aux analgésiques conformément aux RCP</li> <li>• Malade qui n'a pas pu recevoir d'injection test ou ayant reçu une injection test qui s'est montrée inefficace.</li> </ul>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MORPHINE, injection intratécale, 0.2 mg par jour en deux injections.</li> <li>• CHIROCAÏNE, injection péridurale, 400 mg par jour</li> </ul>
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 30 jours maximum
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : EORTC QLQ-C15-PAL, plus particulièrement l'item 15 relatif à la quantification de la qualité de vie globale ressentie par le patient au cours de la dernière semaine
17.2	- de sécurité : NA
17.3	- - autre(s) : NA
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Les analyses statistiques ont été réalisées par le Centre d'Epidémiologie et de Biostatistique et de Méthodologie de la recherche du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS®V 9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 0,05. Avant l'analyse, toutes les échelles et les scores ont été transformés linéairement en une échelle allant de 0 à 100.</p> <p><b>1. Analyse descriptive</b></p> <p>Les variables quantitatives ont été décrites selon moyenne <math>\pm</math> écart type ou médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95 % calculés selon la méthode exacte.</p> <p><b>2. Analyse principale</b></p> <p>L'analyse principale a consisté en une comparaison appariée du score moyen de l'item 15 de l'EORTC QLQ-C15-PAL (sur une échelle de 0 à 100) évaluée avant mise en place de l'analgésie locorégionale et une semaine après la mise en place de l'analgésie. La comparaison a été réalisée à l'aide d'un test de Student apparié lorsque les conditions d'application de ce test étaient respectées ou par le test de Wilcoxon sur séries appariées dans le cas contraire.</p>

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.



La transformation de l'item 15 de l'EORTC PAL 15 a été faite suivant le manuel du calcul d'EORTC-PAL 15. L'équation utilisée pour le calcul était la suivante :

$$\text{Score} = ((X - 1)/6) * 100$$

X : représente le raw score de l'item 15 de l'EORTC PAL15 du questionnaire.

Raw score =  $\Sigma \text{ item} / n = \Sigma \text{ item } 15 / 1$

n : nombre d'items

### 3. Analyses secondaires

- a) Analyse de l'évolution des sous scores de l'EORTC-15PAL entre une semaine avant la mise en place de l'analgésie locorégionale et une semaine après.

Les comparaisons avant/après des différents sous scores de l'EORTC QLQ-C15-PAL (fonction physique, fatigue, nausée, dyspnée, douleur, perte d'appétit, constipation, trouble de sommeil, fonction émotionnelle.) après transformation sur une échelle de 0 - 100 suivant la manuel de l'EORTC-Pal 15 ont été réalisées selon la même procédure que décrite précédemment (test de Student apparié ou test de Wilcoxon sur série appariée en fonction du respect ou non des conditions d'application du test paramétrique). Toutefois compte tenu du nombre de comparaisons à réaliser (pour les 09 sous scores de l'EORTC QLQ-C15-PAL, le degré de significativité pour ces tests a été diminué à  $0,05/9=0,0055$  afin de maîtriser l'inflation du risque alpha.

- b) L'état douloureux avant la mise en place de l'anesthésie locorégionale et après 48h mesuré par le sous score de la douleur du questionnaire EORTC-PAL15 ont été comparés à l'aide du test de Student apparié ou test de Wilcoxon sur série appariée en fonction du respect ou non des conditions d'application du test paramétrique. Le degré de significativité retenu pour cette analyse était de 0,0055 (pour maîtriser l'inflation du risque alpha et garder le même risque que pour l'analyse du sous-score douleur à une semaine).

- c) Le score de l'item 15 de l'EORTC 15-PAL avant la mise en place de l'analgésie locorégionale et respectivement après 48H et 1 mois après ont été comparés à l'aide du test de Student apparié ou test de Wilcoxon sur série appariée en fonction du respect ou non des conditions d'application du test paramétrique.

- d) Les posologies des traitements conventionnels per os ou par voie parentérale (en équivalent morphinique) avant la mise en place de l'analgésie locorégionale et 1 semaine après ont été comparées à l'aide du test de Student apparié ou test de Wilcoxon sur série appariée en fonction du respect ou non des conditions d'application du test paramétrique.

Une conversion des différentes formes et spécialités de la morphine a été réalisée en équivalent morphinique oral pour chaque patient. Les consommations considérées étaient celles d'une période de 24H. Cependant, les doses de morphine prise à la demande du patient n'ont pas été quantifiées car nous ne disposons pas de cette mesure dans la base de données.

L'efficacité du dispositif a été mesuré par l'item 15 de l'EORTC –QLQ-15-PAL.

Que ce soit à 24 heures, 1 semaine, ou 1 mois après la pose du dispositif a différence par rapport à une semaine avant la pose, est statistiquement significative.

Ceci traduit une amélioration de la qualité de vie des patients après la pose de l'anesthésie locorégionale

Par contre, la mesure à 1 semaine de la pose du dispositif, ne montre pas de différence pour les éléments suivants : la fonction émotionnelle, la fatigue, nausée et vomissements, dyspnée, insomnie et perte d'appétit.

Toutefois, l'amélioration du transit est significative après la pose du dispositif.

Malheureusement, la douleur n'a pas pu être améliorée par ce dispositif 24 h après la pose.

Quant à « la consommation morphinique des 24H » entre avant et une semaine après la mise en place du dispositif analgésique, n'est pas amélioré par ce dispositif.

Toutefois, cela pourrait être dû à un manque de puissance « faible effectif » et également à la perte d'information liée aux patients ayant pris de la morphine à demande dont la quantité n'a pas été relevée dans la base de données.

Une autre limite de cette analyse est que les patients sont en soins palliatif et prennent d'autres médicaments pouvant interagir avec la douleur notamment les neuroleptiques, les anesthésiques locaux et d'autres antalgiques.

19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>La recherche, quoiqu'effectuée sur un nombre restreint de malades en raison des difficultés d'inclusions, a montré l'intérêt des techniques d'anesthésie locorégionales sur l'amélioration de la qualité de vie de patients cancéreux (critère principal) et en particulier sur l'amélioration de leur autonomie. Les critères secondaires (émotion, asthénie, nausées-vomissements, dyspnée, insomnie, perte appétit) ne sont par contre pas modifiés de manière significative.</p>
19.2	<p>Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>Aucun problème de tolérance particulier n'a été mis en évidence dans cette étude.</p>
19.3	<p>Conclusion : L'efficacité des techniques d'anesthésie locorégionales sur la douleur n'est plus à démontrer. L'amélioration de la qualité de vie qu'elles sont susceptibles de procurer devrait être un élément important dans le panel des techniques à employer chez les patients en soins palliatifs, même et surtout lorsque leur espérance de vie est limitée.</p> <p>-</p>
20	Date du rapport : 04/04/2017
21	Numéro EudraCT : <b>2009-016701-42</b>
22	<p>Date de transmission du rapport :</p> <p>Signature :</p> <p>Nom / qualité : François-Jérôme AUBERT</p>