

1	Promoteur : CHU de LIMOGES	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Chirocaine, sufentanil, catapressan	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : levobupivacaine, sufentanil citrate, clonidine	
4	Titre complet de la recherche : <b>Mode PCEA/débit continu vs Mode PCEA/bolus intermittent programmé pour l'analgésie péridurale des Interruptions Médicales de Grossesse après 22 SA</b>	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Investigateur Principal : <b>Dr Patrick SENGES</b> Investigateur associé : 7	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> :1	
7	Publications <sup>3</sup> :	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : 3
8.1	- date de la première inclusion : 10/11/2015	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 11/12/2018	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p><b>L'objectif principal</b> de ce travail est de démontrer le bénéfice du mode PCEA-BIP par rapport au mode standard PCEADC dans les IMG &gt; 22 SA en terme de satisfaction concernant l'analgésie.</p> <p><b>Les objectifs secondaires sont :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La comparaison du nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante.</li> <li>• La comparaison des doses de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste (boli de « secours »).</li> <li>• La comparaison des doses totales d'agents administrés (relevées sur la pompe à PCEA à la fin de la procédure par un IADE).</li> <li>• La comparaison des données obstétricales : temps de procédure, doses de prostaglandines et d'oxycytocine administrées, nécessité d'extraction instrumentale.</li> <li>• L'incidence du bloc moteur et son intensité selon le score de Bromage modifié.</li> <li>• La comparaison de l'incidence des effets indésirables d'intérêt</li> </ul>	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Etude pilote monocentrique, prospective, randomisée en 2 bras parallèles, réalisée en double aveugle	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 34	
12.2	- nombre de personnes analysées : 37	
13	<p><b>Condition médicale ou pathologie étudiée</b> : Interruption médicale de grossesse</p> <p>Principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p><b>Critères d'inclusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientes majeures,</li> <li>- ASA 1 ou 2 (classification en annexe),</li> <li>- Devant subir une IMG &gt; 22 SA, avec foetocide et expulsion par voie basse (après concertation multidisciplinaire : staff de diagnostic anténatal)</li> <li>- Patientes affiliées ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale</li> <li>- Informées et consentement éclairé signé</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contre-indication à l'analgésie péri-médullaire : coagulopathie ou prise récente d'un anticoagulant, allergie à l'un des constituants, déformation sévère du rachis, infection au point de ponction, sepsis.</li> </ul>	

<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>- - Prise d'opiacés dans les 24 heures précédant la procédure.</li> <li>- - Prise d'agoniste-antagoniste morphiniques tels que nalbuphine et buprénorphine ou à la naltrexone, nalméfène</li> <li>- - hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux à liaison amide, aux morphiniques ou à la naltrexone</li> <li>- - Fréquence cardiaque &lt;60 battements/minute</li> <li>- - Etat dépressif</li> <li>- - Hypotension sévère (choc cardiogénique ou hypovolémique)</li> <li>- - Brady-arythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou à un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré</li> <li>- - Patiente dans l'incapacité de comprendre le protocole : patiente sous tutelle ou curatelle, patiente déficiente mentale.</li> </ul>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Lévobupivacaïne :</p> <p>Lots : 51478BG, 54499BG, 59525BG, 063545BG, 67573BG, 74608BG, 17D10G90, 17E17G91, 17L19G90, 17L04G90, 18B14G90, 18B20G90, 18E22G90, 12LLB91, 12MDB13</p> <p>Catapressan 0,15 mg/ml</p> <p>Lots : 527854, 427434, 528148, 328286, 627104, 627416, 628181, 727030, 727449, 727787, 728388, 825190</p> <p>Sufenta 10 µg/2 ml</p> <p>Tous les traitements ont été injectés par voie péri médullaire</p>
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 46 heures 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	<b>Critère(s) d'évaluation :</b>
17.1	<b>- Critère de jugement principal</b>
17.2	Le critère principal de jugement sera la satisfaction des patientes concernant l'analgésie évaluée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) allant de 0 à 100 mm, en fin de la procédure.
17.3	<b>- Critères de jugements secondaires</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- - Le nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante qui sera recueilli par l'anesthésiste prenant en charge la patiente.</li> <li>- - Les doses de boli de « secours », consignées sur le dossier d'anesthésie et recueillies également par l'anesthésiste à la fin de la procédure.</li> <li>- - La dose totale d'agents anesthésiques administrés par la pompe, recueillie sur l'écran de la pompe par un(e) IADE n'ayant pas participé à la prise en charge de la patiente.</li> <li>- - Les données obstétricales : temps de procédure, doses de prostaglandines et oxytocine administrées, et nécessité d'extraction instrumentale, recueillies par les sages-femmes à la fin de la procédure.</li> <li>- - Le recueil des éventuels blocs moteurs apparus et de leurs intensités, qui sera fait au minimum une fois pendant le travail ou lors des boli « de secours » s'ils sont nécessaires.</li> <li>- - Les effets indésirables d'intérêt (prurit, nausées / vomissements, épisodes d'hypotension artérielle), recueillis par l'anesthésiste au cours de la procédure</li> </ul>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Les analyses ont été réalisées par l'UVEC en ce qui concerne l'analyse de tolérance (objectif 6.b) et le CEBIMER du CHU de Limoges en ce qui concerne les autres analyses au moyen du logiciel SAS Enterprise Guide® 7.1 (SAS Institute Cary, NC).</p> <p>Le degré de significativité statistique retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05.</p> <p>Les analyses ont suivi les recommandations CONSORT modifiées de 2010 (Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Ann Int Med 2010;152. Epub 24 March).</p> <p>Analyses descriptives :</p> <p>Les variables ont été décrites globalement puis par groupe de randomisation selon les modalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les variables quantitatives ont été décrites selon la moyenne et l'écart-type ou la médiane, l'intervalle interquartile et le minimum et le maximum et sont les suivantes : Age (ans), Taille (cm), Poids (kg), IMC, Terme le jour de l'inclusion, Nombre d'expulsions antérieures par voie basse (parité), EVA douleur avant l'Analgésie PériDurale (APD), Nombre de réinterventions médicales correspondant au nombre de lignes</li> </ul>

<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.

d'appel de l'anesthésiste, Score minimum de Bromage au cours du suivi, Doses totales d'Oxytocine et de Prostaglandine, Nombre d'appels pour analgésie insuffisante en nombre de boli patiente (via la pompe), Nombre de boli de « secours » injectés par l'anesthésiste, Dose totale de lévobupivacaïne, de sufentanil et de clonidine brute et ramenée au temps de la procédure, Score de satisfaction de la douleur à la fin de l'intervention.

- Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages et sont les variables suivantes : Motif de l'IMG, Score ASA, les critères d'inclusion et de non inclusion, la présentation céphalique ou par le siège de l'enfant, Evaluation niveau sensitif 15min après la pose APD, Extraction instrumentale.

Analyse principale :

L'objectif principal de l'étude était de démontrer le bénéfice du mode PCEA-BIP par rapport au mode standard PCEA-DC dans les IMG > 22 SA en termes de satisfaction concernant l'analgésie.

Le critère de jugement associé à cet objectif principal était la satisfaction des patientes concernant l'analgésie évaluée à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) allant de 0 à 100 mm, en fin de la procédure.

L'analyse principale associée à cet objectif principal a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney car la distribution de la variable quantitative ne suivait pas une loi normale (test de Shapiro-Wilks).

La population était en intention de traiter et comportait toutes les patientes randomisées qui avaient le critère de jugement principal.

Analyses secondaires :

L'analyse secondaire associée à cet objectif secondaire n°1 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney car la distribution de la variable quantitative ne suivait pas une distribution normale.

La population d'analyse était en intention de traiter et comportait toutes les patientes randomisées qui avaient le critère de jugement secondaire n°1.

L'analyse secondaire associée à cet objectif secondaire n°2 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney car la distribution de la variable quantitative ne suit pas une distribution normale (test de Shapiro-Wilks).

La population d'analyse était en intention de traiter et comportait toutes les patientes randomisées qui avaient le critère de jugement secondaire n°2.

L'analyse secondaire associée à cet objectif secondaire n°3 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney car la distribution de la variable quantitative ne suit pas une distribution normale (test de Shapiro-Wilks).

La population d'analyse était en intention de traiter et comportait toutes les patientes randomisées qui avaient le critère de jugement secondaire n°3.

L'analyse secondaire associée à cet objectif secondaire n°4 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney car les distributions des variables quantitatives étudiées n'étaient pas normales (test de Shapiro-Wilks) pour les critères de jugement (a), (b), (c) et en un test exact de Fisher car au moins un des effectifs théoriques était inférieur à 5 pour le critère de jugement (e).

La population d'analyse était en intention de traiter et comportait toutes les patientes qui ont le critère de jugement n°4.

L'analyse statistique associée à cet objectif secondaire n°5 a consisté en (i) un test non paramétrique de Mann-Whitney car la distribution des variables quantitatives ne suivait pas une distribution normale (test de Shapiro-Wilks), et (ii) un test exact de Fisher car au moins un des effectifs théoriques était inférieur à 5.

La population d'analyse était en intention de traiter et comportait toutes les patientes qui ont le critère de jugement n°5.

L'analyse statistique associée à cet objectif secondaire n°6 a consisté en la description des EI d'intérêt dans chacun des groupes de randomisation et à comparer leur proportion à partir d'un test exact de Fisher car les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5.

La population d'analyse portait sur toutes la patientes qui ont reçu une dose de traitement.

Une description des EI survenus à partir de la première administration du traitement expérimental a été réalisée par S. CREPIN de l'UVEC à partir du tableau de recueil des EI du CRF (nature, intensité, gravité, imputabilité investigateur et promoteur, actions, évolution). Les EI survenus avant la date de première administration du traitement expérimental ont été listés. Cette description s'est intégrée à la partie tolérance du rapport d'analyse statistique et sécurité. Les patients n'ayant pas reçu de traitement expérimental n'ont pas intégrés cette analyse.

19 Résumé – conclusions de la recherche

19.1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :

Cette étude prospective, monocentrique, randomisée, en double aveugle n'a pas permis de montrer un bénéfice du mode PCEA-BIP en terme de satisfaction, concernant l'analgésie pendant le travail obstétrical des IMG > 22SA, par rapport au mode standard PCEA-DC.

19.2 - Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :

Aucun problème de sécurité n'est apparu au cours de l'étude. A noter, une fréquence d'EI plus

19.3	<p>importante dans le groupe A par rapport au groupe B avec notamment plus de nausées, vomissement ou d'hypotension (6 patientes dans le groupe A (35,3 %) versus 1 (5,6 %), <math>p=0,041</math>). Les EI étaient, sauf pour 1 épisode de vomissement, rapportés comme d'intensité légère à modérée. Cette hausse de fréquence de survenue d'événements indésirables est à analyser au regard des résultats d'efficacité</p> <p><b>- Conclusion :</b>          Cette étude prospective, monocentrique, randomisée, en double aveugle n'a pas permis de montrer un bénéfice du mode PCEA-BIP en terme de satisfaction, concernant l'analgésie pendant le travail obstétrical des IMG &gt; 22SA, par rapport au mode standard PCEA-DC.          Le score de satisfaction reste élevé, sans différence notée concernant le nombre d'appels de l'anesthésiste et boli de secours pour analgésie insuffisante.          Dans les deux groupes, le bloc moteur est d'intensité modérée, sans différence significative sur son incidence. Par ailleurs, on observe une plus faible consommation d'agents analgésiques dans le groupe PCEA-BIP avec des doses totales horaires significativement plus basses que dans le groupe PCEA-DC. La survenue d'effets indésirables, principalement à type de nausées et d'hypotension est peu fréquente et rapidement résolutive.          Dans notre travail, les données obstétricales ne sont pas influencées par le mode d'administration des anesthésiques locaux.</p>
20	Date du rapport : 29/11/2019
21	Numéro EudraCT : 2015-001738-33
22	Date de transmission du rapport : 11/12/2019 Signature :  Nom / qualité : <u>Arnaud GARCIA</u>