 <p><b>CHU</b> Centre hospitalier universitaire — Limoges —</p>	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		

# Mode PCEA/débit continu VS Mode PCEA/bolus intermittent programmé pour l'analgésie péridurale des Interruptions Médicales de Grossesse après 22 SA

I14032 - PCEA-IMG

## Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité Recommandations CONSORT

**Analyse statistique :**  
**Vincent ROUSSEAU, Anaïs LABRUNIE**

**Validé par :**  
**Professeur Pierre Marie PREUX, responsable du CEBIMER**

\*\*\*\*\*

**Analyse de sécurité :**  
**Docteur Sabrina CREPIN, responsable de l'UVEC**



PÔLE  
projet d'établissement,  
santé publique, qualité  
et système d'information



PÔLE  
ressources



**Unité de Vigilance des Essais Cliniques (UVEC)CEBIMER**

Centre de Biologie et de Recherche en Santé Bâtiment Médico Administratif


05 55 05 67 43

05 55 05 69 58

Centre Hospitalier Universitaire de Limoges

2 Avenue Martin Luther King

87042 Limoges Cedex

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		


## 1 Résumé / Synopsis

<b>PROMOTEUR</b>	CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL</b>	Dr Patrick SENES Service d'Anesthésie-Réanimation HME CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex
<b>TITRE</b>	Mode PCEA/débit continu VS Mode PCEA/bolus intermittent programmé pour l'analgésie péridurale des Interruptions Médicales de Grossesse après 22 SA
<b>JUSTIFICATION / CONTEXTE</b>	<p>Récemment, au cours du travail obstétrical à terme, le mode PCEA-BIP (administration autocontrôlée par la patiente avec Bolus Intermittent Programmé) a démontré sa supériorité par rapport au mode PCEA-DC (Débit Continu) avec une réduction de doses des agents péri-médullaires administrés et l'amélioration de la satisfaction maternelle.</p> <p>Mais la preuve de la supériorité du mode PCEA-BIP sur le mode PCEA-DC n'a jamais été évaluée/montrée lors d'une Interruption Médicale de Grossesse (IMG) tardive (&gt; 22 Semaines d'Aménorrhée (SA)).</p>
<b>OBJECTIFS</b>	<p><b>Objectif principal :</b> Démontrer le bénéfice du mode PCEA-BIP par rapport au mode standard PCEA-DC dans les IMG &gt; 22 SA en termes de satisfaction concernant l'analgésie.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Comparer le nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante</li> <li>2) Comparer les doses de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste (boli de « secours »)</li> <li>3) Comparer les doses totales d'agents administrés (relevées sur la pompe PCEA à la fin de la procédure par un IADE)</li> <li>4) Comparer des données obstétricales : temps de procédure, doses de prostaglandines et d'oxytocine administrées, nécessité d'extraction instrumentale.</li> <li>5) L'incidence du bloc moteur et son intensité selon le score de Bromage modifié.</li> <li>6) Comparer l'incidence des effets indésirables d'intérêt.</li> </ol>
<b>SCHEMA DE LA RECHERCHE</b>	Etude pilote monocentrique, prospective, randomisée en 2 bras parallèles, réalisée en double aveugle
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patientes majeures</li> <li>-ASA 1 ou 2</li> <li>-Devant subir une IMG &gt; 22 SA, avec fœticide 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>




*CONFIDENTIEL*

<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<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> <li>-Prise d'opiacée dans les 24 heures précédant la procédure</li> <li>-Prise d'agoniste-antagoniste morphiniques tels que nalbuphine et buprénorphine ou à la naltrexone, nalfémène</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>
<b>PROCEDURE DE LA RECHERCHE</b>	<p>2 procédures d'administration de la péridurale lors d'une IMG tardive seront évaluées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b><u>Le mode PCEA-DC</u></b> (administration autocontrôlée par la patiente avec adjonction d'un débit continu), qui constitue le mode de référence concernant l'administration des agents (anesthésiques locaux et morphiniques liposolubles) par voie péri-médullaire en contexte obstétrical. Ce mode d'administration, tout en permettant de limiter l'apparition d'un bloc moteur, assure un contrôle optimisé de la douleur en réduisant le nombre d'interventions médicales pour défaut d'analgésie en cours de travail obstétrical.</li> <li>-<b><u>Le mode PCEA-BIP</u></b> (administration autocontrôlée par la patiente avec bolus intermittent programmé) qui a récemment démontré sa supériorité au cours du travail obstétrical à terme, par rapport au mode PCEA-DC avec une réduction de doses des agents péri-médullaires administrés et l'amélioration de la satisfaction maternelle.</li> </ul>
<b>CRITERE DE JUGEMENT</b>	<p><b><u>Critère de jugement principal :</u></b> 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.</p> <p><b><u>Critères de jugement secondaires :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Le nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante qui sera recueilli par l'anesthésiste prenant en charge la patiente</li> <li>2)Les doses de bolus de « secours », consignées sur le dossier d'anesthésie et recueillies par l'anesthésiste à la fin de la procédure.</li> <li>3)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>4)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> </ol>


	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		

	<p>5)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.</p> <p>6)Les effets indésirables d'intérêt (prurit, nausées/vomissements, épisodes d'hypotension artérielle), recueillis par l'anesthésiste au cours de la procédure.</p>
<b>TAILLE DE L'ETUDE</b>	34 patientes
<b>NOMBRE PREVU DE CENTRES</b>	1 (Hôpital Mère-Enfant, CHU de Limoges)
<b>DUREE DE LA RECHERCHE</b>	<p>-Durée de la période d'inclusion : 39 mois</p> <p>-Durée maximale de participation de la patiente : 2 jours</p> <p>-Durée totale de la recherche : 39 mois</p>
<b>RETOMBEES ATTENDUES</b>	<p>Selon les résultats de cette étude pilote, le mode d'administration de la péridurale pourrait être adapté afin de réduire la douleur des patientes lors d'une IMG. Ces résultats pourraient ensuite être confirmés (ou non) par une étude de plus grande envergure.</p>


	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b></p>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

## 2 Table des matières

<b>1</b>	<b>Résumé / Synopsis</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Table des matières</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Liste des abréviations et définition des termes</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Introduction</b>	<b>8</b>
4.1	<i>Contexte scientifique</i>	8
4.2	<i>Objectifs</i>	9
<b>5</b>	<b>Méthodes</b>	<b>10</b>
5.1	<i>Schéma de l'étude</i>	10
5.2	<i>Suivi de la réglementation</i>	10
5.3	<i>Participants</i>	11
5.3.1	Critères d'éligibilité	11
5.3.2	Structures et lieux de recueil des données	11
5.4	<i>Interventions</i>	11
5.5	<i>Critères de jugement</i>	13
5.5.1	A priori	13
5.5.2	Changements dans les critères de jugement	14
5.6	<i>Nombre de sujets nécessaires</i>	14
5.7	<i>Randomisation</i>	14
5.7.1	Production de la séquence	14
5.7.2	Mécanisme d'assignation secrète	14
5.7.3	Mise en œuvre	14
5.7.4	Aveugle	14
5.8	<i>Méthodes statistiques</i>	15
<b>6</b>	<b>Résultats</b>	<b>18</b>
6.1	<i>Flux des participants</i>	19
6.2	<i>Recrutement</i>	20
6.3	<i>Analyses descriptives</i>	20
6.3.1	Critères d'éligibilité	20
6.3.2	Données à l'inclusion	21
6.4	<i>Population d'analyse</i>	24
6.5	<i>Analyse principale</i>	25
6.6	<i>Analyses secondaires</i>	25
6.6.1	Analyse secondaire 1 : Comparer le nombre d'appels d'anesthésiste pour analgésie insuffisante	25
6.6.2	Analyse secondaire 2 : Comparer les doses de boli de secours entre les deux groupes de randomisation	26
6.6.3	Analyse secondaire 3 : Comparer les doses totales d'agent administrées entre les deux groupes de randomisation	27
6.6.4	Analyse secondaire 4 : Comparer les données obstétricales de la procédure d'IMG entre les deux groupes de randomisation	28
6.6.5	Analyse secondaire 5 : Comparer l'incidence du bloc moteur et son intensité entre les deux groupes de randomisation	29


	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
<p style="text-align: center;"><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

6.6.6	Analyse secondaire 6 : Comparer les EI d'intérêt entre les deux groupes de randomisation-----	29
6.6.7	Evaluation de la tolérance/toxicité-----	31
<b>6.7</b>	<b>Analyse complémentaire -----</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Discussion -----</b>	<b>37</b>
<b>7.1</b>	<b>Résumé des résultats -----</b>	<b>37</b>
<b>7.2</b>	<b>Limitations-----</b>	<b>38</b>
<b>8</b>	<b>Informations supplémentaires -----</b>	<b>39</b>
<b>8.1</b>	<b>Enregistrement -----</b>	<b>39</b>
<b>8.2</b>	<b>Financements -----</b>	<b>39</b>

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		

### 3 Liste des abréviations et définition des termes

ANSM	: Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
APD	: Anesthésie PériDurale
ASA	: Score ASA (American Society of Anesthesiologists) ou Physical Status Classification System
CEBIMER	: Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche
CHU	: Centre Hospitalo-Universitaire
CNI	: Critère de non-inclusion
CONSORT	: Consolidated Standards of Reporting Trials
CPP	: Comité de Protection des Personnes
CRF	: Cahier d'observation, Case Report Form
EI	: Evénement Indésirable
EIG	: Evénement Indésirable Grave
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FI	: Test exact de Fisher
HME	: Hôpital Mère-Enfant
IADE	: Infirmier(ière) anesthésiste diplômé(e) d'état
IMC	: Indice de masse corporelle
IMG	: Interruption Médicale de Grossesse
LLT	: Lowest level term (MedDRA)
Max	: Maximum
Mean	: Moyenne
Median	: Médiane
MedDRA	: Medical dictionary for regulatory activities
Min	: Minimum
MR	: Méthodologie de Référence
MW	: Test non paramétrique de Mann-Whitney
PCEA-BIP	: Administration autocontrôlée par la patiente avec bolus intermittents programmés
PCEA-DC	: Administration autocontrôlée par la patiente avec adjonction d'un débit continu
PT	: Preferred term (MedDRA)
Q1	: 1 <sup>er</sup> quartile
Q3	: 3 <sup>eme</sup> quartile
RCP	: Résumé des caractéristiques des produits
SA	: Semaines d'Aménorrhée
SD	: Ecart-type, Standard Error
SOC	: System organ class (MedDRA)
SUSAR	: Effet indésirable grave inattendu
T	: Test de Student
TEAE	: Treatment emergent adverse event
UVEC	: Unité de Vigilance des Essais Cliniques
X <sup>2</sup>	: test du Chi <sup>2</sup>

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		

## 4 Introduction

### 4.1 Contexte scientifique

L'Interruption Médicale de Grossesse (IMG) est une interruption volontaire de la grossesse secondaire à la découverte chez l'enfant à naître d'anomalies malformatives et/ou génétiques d'une gravité extrême ou incompatible avec la vie intervenant majoritairement au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

Le développement des techniques de diagnostic prénatal a conduit ces dernières années à une augmentation constante du nombre d'IMG (2000 interruptions au début des années 90 VS 7141 en 2010 en France) avec une implication forte des anesthésistes dans la prise en charge de la douleur.

Au CHU de Limoges, après la prise de :

- (1) mifépristone entraînant le décollement trophoblastique de la muqueuse utérine et des modifications du col utérin 36 à 48h avant le déclenchement,
- (2) de misoprostol afin d'accélérer la maturation du col et de provoquer des contractions utérines,
- (3) d'une injection létale dans le cordon ombilical ou intracardiaque ainsi qu'une sédation légère,

une analgésie péridurale, complétée de l'administration d'oxytocine, est mise en place dès que le travail obstétrical a débuté et que la patiente est algique.

La douleur physique induite par l'administration répétée de prostaglandine a une double composante : périphérique et centrale, d'origine viscérale est perçue comme sévère (EVA moyen à 74/100 mm).


En France la technique d'analgésie la plus fréquemment utilisée dans ce cadre est l'analgésie péridurale, technique de choix en termes d'efficacité et de sécurité maternelle. La PCEA-DC qui consiste en une administration contrôlée par la patiente avec adjonction d'un débit continu constitue le mode de référence pour l'administration des anesthésiques locaux et morphiniques, par voie péri-médullaire.

Récemment au cours d'un travail obstétrical à terme, le mode PCEA-BIP (administration autocontrôlée par la patiente avec bolus intermittents programmés) a démontré sa supériorité par rapport au mode PCEA-DC avec une diminution de doses des agents péri-médullaires administrés et l'amélioration de la satisfaction maternelle.

Cependant aucune étude n'a étudié l'influence du mode d'administration (PCEA-DC VS PCEA-BIP) des agents en péridural au cours des IMG tardives.

L'hypothèse de cette étude est donc de démontrer le bénéfice apporté par le mode PCEA-BIP au cours des IMG après 22 SA en terme de niveau de satisfaction concernant l'analgésie. En effet, les effets bénéfiques du mode PCEA-BIP par rapport au mode PCEA-DC peuvent être explicités par une diffusion plus étendue et plus homogène des agents anesthésiques au contact des fibres nerveuses de l'espace péridural.



	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

## 4.2 Objectifs


### •Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité du mode PCEA-BIP par rapport au mode PCEA-DC à la fin de la procédure d'analgésie péridurale en terme de satisfaction de l'analgésie chez les patientes ayant recours à un IMG après 22 SA.

### •Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité du mode PCEA-BIP par rapport au mode PCEA-DC chez les patientes ayant recours à un IMG après 22 SA en termes de :

- 1) nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante au cours de la procédure d'analgésie péridurale.
- 2) doses de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste (boli de « secours ») administrées au cours de la procédure d'analgésie péridurale.
- 3) doses totales d'agents administrés (relevées sur la pompe à PCEA à la fin de la procédure par un IADE) au cours de la procédure péridurale.
- 4) de données obstétricales : durée de la procédure, doses de prostaglandines et d'oxytocine administrées au cours de la procédure, nécessité d'extraction instrumentale.
- 5) d'incidence du bloc moteur et de son intensité selon le score de Bromage modifié au cours de la procédure.
- 6) d'incidence des effets indésirables (i) d'intérêt et (ii) autres tout au long de la procédure.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		


## 5 Méthodes

### 5.1 Schéma de l'étude

Etude pilote monocentrique, prospective, randomisée en 2 bras parallèles, réalisée en double aveugle.

### 5.2 Suivi de la réglementation

	Avis favorable CPP	Autorisation ANSM
Dépôt initial :	12/06/2015	24/09/2015
Top départ :	05/11/2015	
MR001 :		
Inclusion du 1 <sup>er</sup> patient :	10/11/2015	
Amendement n°1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Modification des pratiques du service</i></li> <li>- <i>Modification du type d'échelle prise en compte lors du calcul du nombre de sujets nécessaire</i></li> <li>- <i>Modification de la nature de la randomisation, de la nature du CRF et de la correction de la dose maximale par 14h reçu par les patientes en fonction du bras</i></li> </ul>	12/11/2015	20/11/2015
Amendement n°2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Modification RCP catapressan et sufenta</i></li> <li>- <i>Suppression critère de non inclusion des patients traités par sultopride</i></li> <li>- <i>Modification d'un CNL pour ajouter la prise d'agniste au nalmefene</i></li> </ul>	09/11/2017	26/12/2017
Amendement n°3 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Prolongation d'inclusion de 6 mois</i></li> </ul>	22/03/2018	NA
Amendement n°4 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Ajout d'un Co-Investigateur au centre de Limoges (MANCIA Claire)</i></li> </ul>	26/04/2018	NA
Amendement n°5 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Prolongation de la période d'inclusion</i></li> </ul>	19/10/2018	NA
Dernière visite du dernier patient :	11/12/2018	
Gel de base :	10/09/2019	

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		

## 5.3 Participants

### 5.3.1 Critères d'éligibilité

#### •Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion sont :

- Patientes majeures,
- ASA 1 ou 2 (classification en annexe),
- Devant subir une IMG > 22 SA, avec foeticide et expulsion par voie basse (après concertation multidisciplinaire : staff de diagnostic anténatal)
- Patientes affiliées ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale
- Informées et consentement éclairé signé

#### •Critères de non inclusion :

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- 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.
- Prise d'opiacés dans les 24 heures précédant la procédure.
- Prise d'agoniste-antagoniste morphiniques tels que nalbuphine et buprénorphine ou à la naltrexone, nalméfène
- Hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux à liaison amide, aux morphiniques ou à la naltrexone
- Patientes traitées par sultopride
- Fréquence cardiaque <60 battements/minute
- Etat dépressif
- Hypotension sévère (choc cardiogénique ou hypovolémique)
- Brady-arythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou à un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré
- Patiente dans l'incapacité de comprendre le protocole : patiente sous tutelle ou curatelle, patiente déficiente mentale.


### 5.3.2 Structures et lieux de recueil des données

Il s'agit ici d'une étude monocentrique qui s'est déroulée dans le service d'Anesthésie-Réanimation de l'Hôpital Mère-Enfant (HME) du CHU de Limoges.

## 5.4 Interventions

La procédure était la suivante :

- Mise en place de l'analgésie péridurale dès que l'EVA douleur patiente est supérieur à 30/100 mm
- Patiente en position assise ou décubitus latéral
- Repérage du niveau de ponction (2 possibilités : L3-L4 et L4-L5)
- Désinfection de la peau et mise en place d'un champ stérile
- Injection cutanée d'anesthésique local au point de ponction
- Insertion de l'aiguille de Tuohy entre 2 apophyses épineuses.
- Repérage de l'espace péridural par la technique de perte de résistance au mandrin liquide : application d'une pression sur le piston liquide d'une seringue remplie de sérum physiologique et perte de résistance brutale après le franchissement du ligament jaune.

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

- Insertion du cathéter multiperforé (4 à 5 cm dans l'espace périuréal) sans résistance
- Préparation du mélange pour le bolus initial à base de 20 mg de lévobupivacaïne (8 mL d'1 flacon de 10 mL à 2,5mg/mL) + 10 µg de sufentanil (2 mL d'une ampoule de 50 µg / 10 mL) pour des concentrations finales de 2 mg/mL de lévobupivacaïne et 1µg/mL de sufentanil. L'injection d'une dose-test de 2 mL est réalisée pour s'assurer de l'absence de bloc moteur.
- Injection d'un bolus de 8 mL de ce mélange ensuite si aucune anomalie n'est constatée.

La pompe était activée au minimum 15 minutes après l'injection des 8 mL de mélange initial avec un premier bolus automatique, dans le mode PCEA-BIP, programmé 30 min après la mise en fonctionnement. La première dose de mélange provenant de la pompe ne se faisait donc que 45 minutes après la dose initiale.

Si pendant le travail obstétrical, les patientes faisaient appel à l'anesthésiste pour un défaut d'analgésie et si une auto-administration d'au moins 2 boli de PCEA en 30 minutes avait été effectuée, un bolus additionnel de 6 mL de lévobupivacaïne à 2,5 mg/mL a été administré pour obtenir une EVA < 30/100 dans la limite d'une injection par heure. En cas d'échec total d'analgésie après 2 boli de secours de levobupivacaine ou de 2 appels de l'anesthésiste par le personnel soignant (utilisation d'au moins 3 auto-bolus en une heure), l'analgésie périurale était jugée inefficace, une autre pose de périurale était alors envisagée ou un autre technique analgésique entreprise (PCA morphinique ou protoxyde d'azote).

Les doses maximales que pouvait recevoir une patiente lors de la première heure étaient : 25,73 mg de lévobupivacaïne, 13,7 µg de sufentanil, et 13,8 µg de clonidine (Bolus initial + débit de fond + 1 auto-bolus).

Les doses maximales que pouvait recevoir une patiente lors des heures suivantes (dans la limite des bolus de secours) étaient : 29,33 mg de lévobupivacaïne, 9,25 µg de sufentanil, et 34,5 µg de clonidine (débit de fond + 3 auto-bolus + bolus de secours).

Les doses maximales totales pour les différentes substances actives reçues par les patientes étaient : 342,92 mg de Levobupivacaïne, 189,45 µg de Sufentanyl et 669,3 µg de Clonidine sur une période de 24 heures.


En cas d'alarme de la pompe (se déclenchant automatiquement si le cathéter est bouché ou en cas de poche vide), l'infirmier anesthésiste en ouvert était en charge de la gestion de la pompe. Une prise en charge antalgique jusqu'à la fin de la recherche a été mise en place après l'expulsion foetale qui associait du paracétamol par voie orale à la dose de 1g x4/jour associé à un antiinflammatoire non stéroïdien : ibuprofène 200mg x2/jour. Le mode d'analgésie par périurale PCEA-DC était l'acte de comparaison dans cet essai clinique.

La procédure de mise en place du cathéter, le matériel et les agents anesthésiques étaient les mêmes dans les 2 modes. Seul le réglage de la pompe à PCEA différait.

Il y a eu une autorisation d'auto-administration par la patiente de 5 mL du mélange toutes les 10 minutes à partir de la pompe avec une limite de 3 injections sur une période d'une heure au-delà de laquelle l'anesthésiste a été appelé par le personnel soignant.

#### • **Mode PCEA-BIP (Procédure à l'étude)**

Dans le mode PCEA-BIP, la pompe était réglée pour délivrer un bolus intermittent programmé systématique de 5 mL d'un mélange à base de 62,5 mg de lévobupivacaïne (poche de 100 mL

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

à 0,625 mg/ml) + 40 µg de sufentanil (les 8 mL restant dans l'ampoule de 50 µg/10 mL étaient ajoutés dans la poche de 100 mL de lévobupivacaïne) + 150µg de clonidine (1 ampoule de 1 mL à 0,150 mg/mL était rajoutée dans la poche de lévobupivacaïne) toutes les 30 minutes. Les concentrations finales de chaque substance dans le mélange étaient de 0,573 mg/mL de lévobupivacaïne, 0,37 µg/mL de sufentanil et 1,38 µg/mL de clonidine.

#### •**Mode PCEA-DC (Procédure de comparaison)**

La pompe à PCEA était ici réglée pour administrer un débit continu de 10 mL par heure de la solution à base de lévobupivacaïne + sufentanil + clonidine qui a été précédemment décrite.

#### •**Contre-indications :**

Les contre-indications sont les suivantes :

- Coagulopathie ou administration récente d'un anticoagulant (TP < 50% ou INR > 1,5, TCA > 40 sec, plaquettes < 50000/mm<sup>3</sup>)
- Infection au point de ponction
- Sepsis
- Allergie à l'un des constituants
- Déformation sévère du rachis
- Les complications sont les suivantes :
  - Brèche dure-mérienne
  - Injection sous-durale
  - Injection intravasculaire
  - Hypotension
  - Abscès épidural
  - Hématome épidural
  - Lésions neurologiques

## 5.5 Critères de jugement

### 5.5.1 A priori


#### •**Critère de jugement principal :**

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, à la fin de la procédure.

#### •**Critères de jugement secondaires :**

Les critères de secondaires étaient les suivants :

- 1) Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°1 était, pour chaque patiente, le nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante.
- 2) Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°2 était le nombre de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste.
- 3) Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°3 était la dose totale de lévobupivacaïne, de sufentanil et de clonidine recueilli à la fin de la procédure par un IADE n'ayant pas participé à l'étude divisé par la durée de la procédure.
- 4) Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°4 était : (a) le temps de la procédure en minutes, (b) les doses de prostaglandine et (c) d'oxytocine administrées ainsi que (d) la nécessité d'une extraction instrumentale.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
<p style="text-align: center;"><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

- 5) Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°5 était, pour chaque patiente, le score de Bromage le plus petit évalué au cours de la procédure.
- 6) Le critère du jugement associé à cet objectif secondaire n°6 était (a) les EI d'intérêt (prurit, nausées, vomissements, épisodes d'hypotension artérielle) ainsi que (b) les EI survenus à partir de la première administration du traitement expérimental, recueillis par l'anesthésiste au cours de la procédure.

### 5.5.2 Changements dans les critères de jugement

Le critère de jugement principal était initialement l'échelle verbale de satisfaction (EVS). Afin d'homogénéiser les échelles utilisées dans le protocole, seule l'EVA a été retenue pour l'évaluation de la satisfaction de la prise en charge de la douleur. Un amendement (N°1 du 02/11/2015) a ainsi été déposé et accepté auprès des autorités compétentes.

## 5.6 Nombre de sujets nécessaires

Si on souhaite mettre en évidence une différence de moyenne de l'échelle de satisfaction de 7mm (différence retrouvée dans la méta-analyse de George) avec un écart-type de 7 mm (écart-type retrouvé le plus souvent dans les études de la méta-analyse de George, il faudrait 17 sujets par groupe avec un risque alpha à 5% et une puissance à 80% (calcul fait par Nquery Advisor 7.0).

Il est donc décidé d'inclure 17 patientes par groupe, soit au total 34 patientes avec remplacement des patientes non évaluables si nécessaire.

## 5.7 Randomisation

### 5.7.1 Production de la séquence

La randomisation s'est faite à partir d'une liste établie par le méthodologiste du CEBIMER en charge de l'étude à l'aide du logiciel NQuery V7.0. La randomisation était équilibrée (ratio 1 :1) par blocs de taille variable. Il n'y avait pas de stratification. La liste de randomisation a été conservée de manière confidentielle au sein du CEBIMER.

### 5.7.2 Mécanisme d'assignation secrète

La randomisation a été implémentée par Marie Raymondeau-Moustafa, data-manager du CEBIMER en charge de l'étude, dans le logiciel Ennov Clinical afin que la randomisation puisse se faire en ligne : <https://ufrcb.chu-limoges.fr/EnnovClinical/>.

### 5.7.3 Mise en œuvre


La randomisation a eu lieu le jour de l'inclusion, après signature du formulaire de consentement par la patiente et un médecin investigateur ou le matin même de l'intervention. Elle a eu lieu avant l'installation de la patiente en salle de naissance pour la mise en place de la péridurale.

Le médecin investigateur faisait la demande de randomisation en ligne.

### 5.7.4 Aveugle

Une fois la demande de randomisation faite, un email était envoyé à [sspi.hme@chu-limoges.fr](mailto:sspi.hme@chu-limoges.fr) et réceptionné par un(e) infirmier(ière) anesthésiste diplômé(e) d'état (IADE) du service avec le bras de randomisation indiqué.



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

L'IADE qui a reçu le mail a alors programmé la pompe en insu du médecin anesthésiste et de la patiente et a couvert l'écran de la pompe avec un collant opaque.

## 5.8 Méthodes statistiques

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).

Le degré de significativité statistique retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05.

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).

Un diagramme de flux est présenté.

- **Recodage :**

Aucun recodage de variable n'a été nécessaire.

- **Analyses descriptives :**

Les variables seront décrites globalement puis par groupe de randomisation selon les modalités suivantes :


- Les variables quantitatives seront 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 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 seront 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).

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b></p>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

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

- **Analyses secondaires :**

- 1) L'objectif secondaire n°1 était de comparer le nombre d'appels de l'anesthésiste faits par la patiente pour analgésie insuffisante entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°1 était, pour chaque patiente, le nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante.

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.

- 2) L'objectif secondaire n°2 était de comparer les doses de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste (boli de « secours ») entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°2 était le nombre de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste.

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.

- 3) L'objectif secondaire n°3 était de comparer les doses totales horaires d'agents administrés (relevées sur la pompe à PCEA à la fin de la procédure entre les deux groupes de randomisation).

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°3 était la dose totale de lévobupivacaïne, de sufentanil et de clonidine recueilli à la fin de la procédure par un IADE n'ayant pas participé à l'étude divisé par la durée de la procédure.

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.

- 4) L'objectif secondaire n°4 est de comparer les données obstétricales de la procédure d'IMG entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°4 était : (a) le temps de la procédure en minutes, (b) les doses de prostaglandine et (c) d'oxytocine administrées ainsi que (d) la nécessité d'une extraction instrumentale.

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



	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b></p>
<p style="text-align: center;"><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

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.

- 5) L'objectif secondaire n°5 était de comparer l'incidence du bloc moteur et son intensité selon le score de Bromage modifié entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°5 était, pour chaque patiente, le score de Bromage le plus petit évalué au cours de la procédure analysé de façon (i) quantitative et (ii) qualitative.

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.

- 6) L'objectif secondaire n°6 est l'analyse de tolérance :

- (a) Le critère du jugement associé à cet objectif secondaire n°6 était : les EI d'intérêt (prurit, nausées, vomissements, épisodes d'hypotension artérielle) recueillis par l'anesthésiste au cours de la procédure.


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.

- (b) 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.

#### • **Analyses complémentaires :**

Une analyse complémentaire à l'objectif principal a consisté à refaire l'analyse principale mais dans la population per-protocole. Ont ainsi été exclues de cette analyse : les patientes non évaluables (N = 3, #01-05, #01-11 et #01-30) ainsi que la patiente #01-04 qui a reçu du PROPESS au lieu de la Prostaglandine. L'analyse a donc porté sur 33 patientes.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

## 6 Résultats

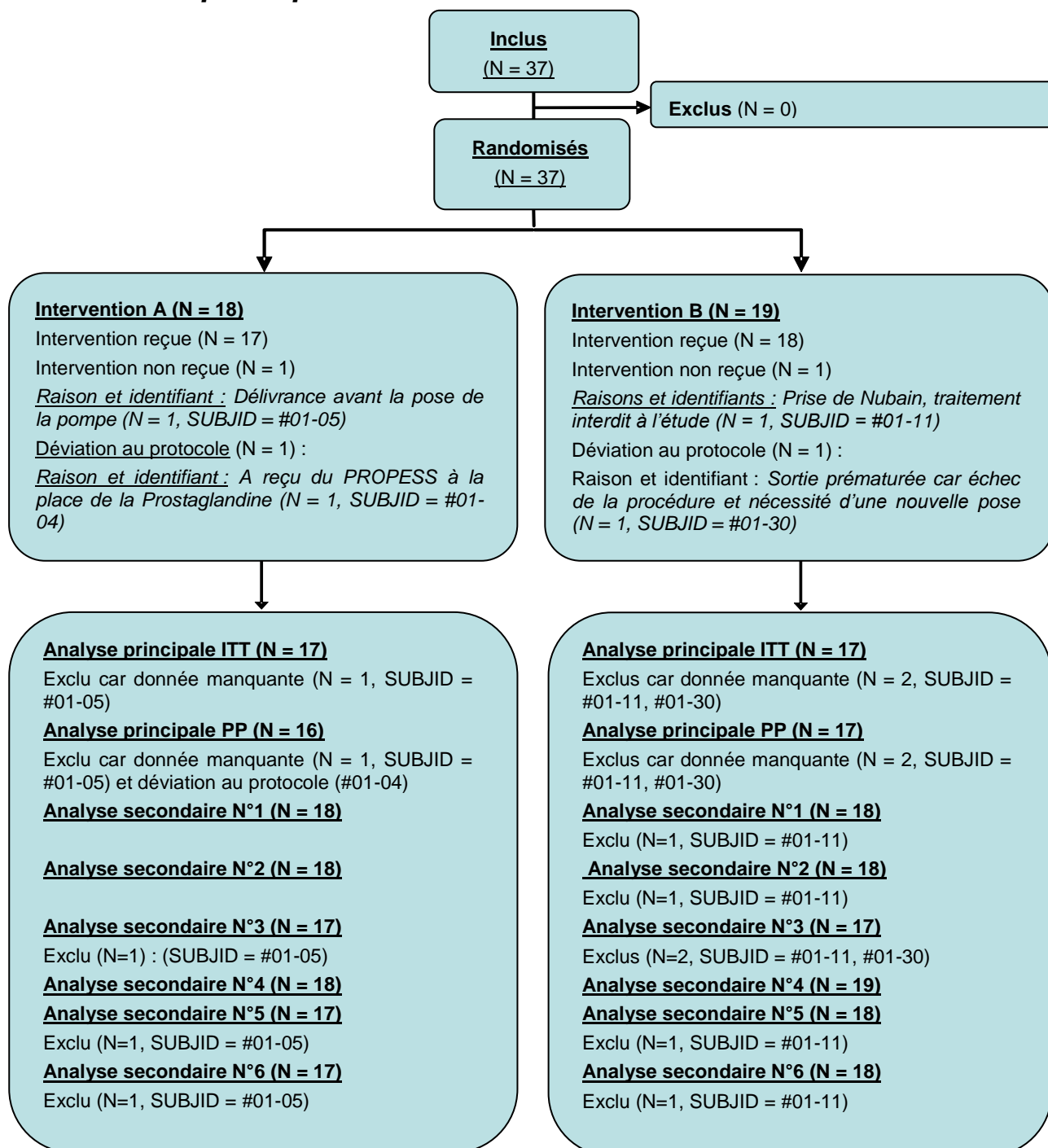
L'analyse statistique a été faite en insu du groupe de randomisation. Ainsi, la levée complète de l'insu a été faite après la finalisation des analyses statistiques. Les groupes sont les suivants :


**- Groupe A : PCEA-BIP**

**- Groupe B : PCEA-DC**

Groupe de traitement : variable « GROUPE ».

## 6.1 Flux des participants



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
CONFIDENTIEL		

## 6.2 Recrutement

Inclusion du 1 <sup>er</sup> patient :	10/11/2015
Dernière visite du dernier patient :	11/12/2018

## 6.3 Analyses descriptives

Les analyses descriptives suivantes ont porté sur les 37 patients randomisés dans l'étude.

### 6.3.1 Critères d'éligibilité

Variables	Global (N = 37) N (%)	Bras A (N = 18) N (%)	Bras B (N = 19) N (%)
<b>•Critères d'inclusion :</b>			
1) Patiente majeure			
- OUI	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
2) ASA 1 ou 2			
- OUI	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
3) IMG programmée >22 SA avec foetocide et expulsion par voie basse (après concertation multidisciplinaire : staff de diagnostic anténatal)			
- OUI	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
4) Patientes affiliées ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale			
- OUI	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
5) Patiente Informées et consentement éclairé signé			
- OUI	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
<b>•Critères d'exclusion :</b>			
1) 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			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
2) Prise d'opiacés dans les 24 heures précédant la procédure			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
3) Prise d'agoniste-antagoniste morphiniques tels que nalbuphine et buprénorphine ou à la naltrexone, nalméfène			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
4) Hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux à liaison amide, aux morphiniques ou à la naltrexone			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
5) Patientes traitées par sultopride			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
6) Fréquence cardiaque < 60 battements/minute			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
7) Etat dépressif			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
8) Hypotension sévère (choc cardiogénique ou hypovolémique)			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
9) Brady-arythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou à un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
10) Patiente dans l'incapacité de comprendre le protocole : patiente sous tutelle ou curatelle, patiente déficiente mentale.			
- NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)

**N** : Effectif, **%** : Pourcentage

### 6.3.2 Données à l'inclusion

- Données sociodémographiques**

Variables	Global (N = 37) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras A (N = 18) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras B (N = 19) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
<b>Motif de l'IMG : Anomalie chromosomique :</b>			
-NON	31 (83,8%)	14 (77,8%)	17 (89,5%)
-OUI	6 (16,2%)	4 (22,2%)	2 (10,5%)
<b>Motif de l'IMG : Syndrome polymalformatif :</b>			
-NON	27 (73,0%)	12 (66,7%)	15 (78,9%)
-OUI	10 (27,0%)	6 (33,3%)	4 (21,1%)
<b>Motif de l'IMG : Malformation fœtale isolée :</b>			
-NON	15 (40,5%)	9 (50,0%)	6 (31,6%)
-OUI	22 (59,5%)	9 (50,0%)	13 (68,4%)
<b>Motif de l'IMG : Fœtopathie infectieuse :</b>			
-NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
<b>Motif de l'IMG : Retard de croissance intra-utérin sévère :</b>			
-NON	36 (97,3%)	17 (94,4%)	19 (100,0%)
-OUI	1 (2,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)
<b>Score ASA :</b>			
-Patiente avec anomalie systémique modérée	7 (18,9%)	4 (22,2%)	3 (15,8%)
-Patiente normale	30 (81,1%)	14 (77,8%)	16 (84,2%)
Age (ans)	29,9 ± 5,8 (N = 37) [20,0 ; 45,0] 30,0 (26,0 ; 34,0)	28,9 ± 5,5 (N = 18) [20,0 ; 39,0] 28,5 (25,0 ; 34,0)	30,8 ± 6,1 (N = 19) [22,0 ; 45,0] 30,0 (26,0 ; 34,0)

N : Effectif, % : Pourcentage, Mean : Moyenne, SD : Ecart-type, Min : Minimum, Max : Maximum, Median : Médiane, Q1 : Premier quartile, Q3 : Troisième quartile

- Examen clinique et début de la procédure**

Variables	Global (N = 37) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras A (N = 18) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras B (N = 19) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
<b>Présentation céphalique :</b>			
-NON	16 (43,2%)	10 (55,6%)	6 (31,6%)
-OUI	21 (56,8%)	8 (44,4%)	13 (68,4%)
<b>Présentation par le siège :</b>			
-NON	21 (56,8%)	8 (44,4%)	13 (68,4%)
-OUI	16 (43,2%)	10 (55,6%)	6 (31,6%)
Taille (cm)	165,6 ± 5,9 (N = 37) [154 ; 178] 165,0 (161,0 ; 170,0) 71,8 ± 14,8	164,4 ± 6,2 (N = 18) [154 ; 176] 162,5 (160,0 ; 171,0) 67,8 ± 14,2	166,7 ± 5,5 (N = 19) [157 ; 178] 167,0 (163,0 ; 170,0) 75,6 ± 14,7
Poids (kg)	(N = 37) [46 ; 105] 70,0 (59,0 ; 84,0)	(N = 18) [46 ; 96] 66,5 (57,0 ; 73,0)	(N = 19) [52 ; 105] 75 (64,0 ; 87,0)
IMC (kg/m²)	26,2 ± 5,6 (N = 37) [17,8 ; 42,6]	25,1 ± 5,1 (N = 18) [17,8 ; 36,1]	27,3 ± 5,9 (N = 19) [19,1 ; 42,6]

	25,4 (21,9 ; 28,5)	24,7 (21,2 ; 27,4)	26,0 (23,2 ; 32,0)
	27,9 ± 4,3	27,4 ± 4,4	28,5 ± 4,2
<b>Terme le jour de l'inclusion (SA)</b>	(N = 37) [22 ; 36]	(N = 18) [22 ; 36]	(N = 19) [24 ; 36]
	26,0 (24,0 ; 32,0)	25,5 (24,0 ; 32,0)	27,0 (24,0 ; 32,0)
	0,6 ± 1	0,3 ± 0,6	1 ± 1,2
<b>Nombre d'expulsions antérieures par voie basse</b>	(N = 37) [0 ; 4]	(N = 18) [0 ; 2]	(N = 19) [0 ; 4]
	0,0 (0,0 ; 1,0)	0,0 (0,0 ; 0,0)	1,0 (0,0 ; 2,0)
	60,7 ± 18	64,2 ± 18,6	57,4 ± 17,3
<b>EVA douleur avant APD (mm)</b>	(N = 37) [20 ; 90]	(N = 18) [30 ; 85]	(N = 19) [20 ; 90]
	60,0 (50,0 ; 75,0)	70,0 (50,0 ; 80,0)	60,0 (49,0 ; 70,0)

N : Effectif, % : Pourcentage, Mean : Moyenne, SD : Ecart-type, Min : Minimum, Max : Maximum, Median : Médiane, Q1 : Premier quartile, Q3 : Troisième quartile


• **Appels anesthésiste**

Variables	Global (N = 37) N (%)	Bras A (N = 18) N (%)	Bras B (N = 19) N (%)
<b>Nombre d'appels de l'anesthésiste (nombre de ligne d'appels) :</b>			
- Donnée manquante	3 (.%)		
- 0 appel	21 (61,8%)	11 (64,7%)	10 (58,8%)
- 1 appel	9 (26,5%)	3 (17,6%)	6 (35,3%)
- 2 appels	3 (8,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)
- 3 appels	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0 (0%)
<b>Score de Bromage minimum tout au long de l'expulsion:</b>			
- Donnée manquante	2 (.%)		
- Bloc moteur presque complet (bouge les pieds uniquement)	2 (5,7%)	1 (5,9%)	1 (5,6%)
- Bloc partiel (bouge genoux uniquement)	3 (8,6%)	2 (11,8%)	1 (5,6%)
- Faiblesse détectable à la flexion de la hanche	15 (42,9%)	7 (41,2%)	8 (44,4%)
- Pas de faiblesse de la hanche en position couchée	15 (42,9%)	7 (41,2%)	8 (44,4%)

N : Effectif, % : Pourcentage

• **Paramètres de fin de procédure**

Variables	Global (N = 37) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras A (N = 18) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras B (N = 19) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
<b>Extraction instrumentale :</b>			
- NON	36 (97,3%)	17 (94,4%)	19 (100%)
- OUI	1 (2,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)
<b>Type d'extraction (N = 1) : Forceps</b>			
- OUI	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
<b>Echec de la procédure :</b>			
- Donnée manquante	2 (.%)		
- NON	34 (97,1%)	17 (100%)	17 (94,4%)
- OUI	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (5,6%)
	443,6 ± 296,7	420,4 ± 239,8	465,5 ± 347,3
<b>Temps de procédure (min)</b>	(N = 37) [37 ; 1306]	(N = 18) [42 ; 1036]	(N = 19) [37 ; 1306]
	368,0 (250,0 ; 625,0)	377,0 (250,0 ; 619,0)	312,0 (248,0 ; 680,0)
	1,0 ± 2,2	1,3 ± 2,5	0,8 ± 1,7
<b>Dose totale d'Oxytocine (UI)</b>	(N = 36) [0,0 ; 9,7]	(N = 18) [0,0 ; 9,7]	(N = 18) [0,0 ; 7,1]

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<b>CONFIDENTIEL</b>		

	0,0 (0,0 ; 0,8)	0,0 (0,0 ; 1,8)	0,0 (0,0 ; 0,7)
<b>Dose totale de Prostaglandine (µg)</b>	410 ± 318,5 (N = 35) [0,0 ; 1200,0]	423,5 ± 290,5 (N = 17) [0,0 ; 1000,0]	397,2 ± 350,8 (N = 18) [0,0 ; 1200,0]
	400,0 (200,0 ; 600,0)	400,0 (200,0 ; 600,0)	300,0 (100,0 ; 600,0)
<b>Nombre d'appels qui ont donné lieu à un bolus de secours par la patiente ou le personnel</b>	0,3 ± 0,6 (N = 35) [0,0 ; 2,0]	0,3 ± 0,7 (N = 18) [0,0 ; 2,0]	0,4 ± 0,6 (N = 17) [0,0 ; 2,0]
	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 1,0)
<b>Nombre de boli patiente (via la pompe)</b>	6,0 ± 4,1 (N = 35) [0,0 ; 15,0]	4,8 ± 3,8 (N = 18) [0,0 ; 12,0]	7,2 ± 4,2 (N = 17) [0,0 ; 15,0]
	5,0 (2,0 ; 10,0)	4,5 (2,0 ; 8,0)	8,0 (3,0 ; 10,0)
<b>Nombre de boli de secours injectés par l'anesthésiste</b>	0,4 ± 0,7 (N = 36) [0,0 ; 2,0]	0,3 ± 0,7 (N = 18) [0,0 ; 2,0]	0,4 ± 0,7 (N = 18) [0,0 ; 2,0]
	0,0 (0,0 ; 0,5)	0,0 (0,0 ; 0,0)	0,0 (0,0 ; 1,0)
<b>Dose totale de lévobupivacaïne administrée (mg)</b>	61,7 ± 46,6 (N = 35) [0,0 ; 213,0]	48,9 ± 29,1 (N = 18) [0,0 ; 98,0]	75,2 ± 57,8 (N = 17) [9,0 ; 213,0]
	51,6 (26,0 ; 88,0)	50,2 (23,0 ; 74,0)	56,0 (29,4 ; 108,0)
<b>Dose totale de Sufentanil administrée (µg)</b>	34,6 ± 22,8 (N = 35) [0,0 ; 95,0]	28,6 ± 15,4 (N = 18) [0,0 ; 57,0]	41,1 ± 27,7 (N = 17) [5,9 ; 95,0]
	31,2 (16,2 ; 47,3)	32,1 (14,0 ; 38,5)	31,0 (17,0 ; 65,0)
<b>Dose totale de Clonidine administrée (µg)</b>	127,4 ± 84,0 (N = 35) [0,0 ; 355,0]	104,5 ± 56,2 (N = 18) [0,0 ; 211,0]	151,6 ± 102,1 (N = 17) [22,0 ; 355,0]
	116,0 (60,6 ; 176,7)	116,3 (55,0 ; 143,8)	116,0 (62,0 ; 217,2)
<b>Score de satisfaction douleur à la fin de l'intervention (mm/100)</b>	86,7 ± 13,9 (N = 34) [50,0 ; 100,0]	88,4 ± 15,6 (N = 17) [50,0 ; 100,0]	85,0 ± 12,2 (N = 17) [60,0 ; 100,0]
	90,0 (80,0 ; 100,0)	90,0 (90,0 ; 100,0)	85,0 (80,0 ; 95,0)


**N :** Effectif, **% :** Pourcentage, **Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile

• **Documentation de fin de suivi**

Variables	Global (N = 37) N (%)	Bras A (N = 18) N (%)	Bras B (N = 19) N (%)
<b>Retrait de consentement :</b>			
-NON	37 (100,0%)	18 (100,0%)	19 (100,0%)
<b>Raison de fin d'étude (N = 3) :</b>			
-Autre raison	2 (66,7%)	1 (100,0%)	1 (50,0%)
-Décision de l'investigateur	1 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)
<b>Précision si « Autre raison » (N = 2):</b>			
-Utilisation d'une ampoule de Nubain après l'inclusion, considérée comme un critère d'exclusion secondaire	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
<b>Précision si « Décision de l'investigateur » (N = 1) :</b>			
-Expulsion avant la mise en place de la pompe	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
-Défaut d'efficacité de la péridurale / échec procédure, nécessité d'une nouvelle pose	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)

**N :** Effectif, **% :** Pourcentage



	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
CONFIDENTIEL		

## 6.4 Population d'analyse

L'analyse principale de cette étude s'est faite :

- Sur la population en intention de traiter constituée de 34 patientes : 17 patientes dans le bras A et 17 patientes dans le bras B. En effet, ont été exclues de l'analyse les patientes #01-05 (Bras A), #01-11 (Bras B) et #01-30 (Bras B) qui n'avaient pas l'information concernant le critère de jugement principal (patientes sorties prématurément).
- Sur la population per-protocole constituée de 33 patientes : 16 patientes dans le bras A et 17 patientes dans le bras B. En effet, ont été exclues de l'analyse les patientes #01-04 (Bras A) car cette patiente a reçu du PROPESS à la place de la prostaglandine (déviation au protocole) et #01-05 (Bras A), #01-11 (Bras B) et #01-30 (Bras B) qui n'avaient pas l'information concernant le critère de jugement principal (patientes sorties prématurément).

L'analyse secondaire N°1 de cette étude s'est faite sur la population en intention de traiter constituée de 36 patientes : 18 patientes dans le bras A et 18 patientes dans le bras B. En effet, a été exclue de l'analyse la patiente #01-11 (Bras B) qui n'avait pas l'information concernant le critère de jugement secondaire N°1 (patiente sortie prématurément car traitement interdit).

L'analyse secondaire N°2 de cette étude s'est faite sur la population en intention de traiter constituée de 36 patientes : 18 patientes dans le bras A et 18 patientes dans le bras B. En effet, a été exclue de l'analyse la patiente #01-11 (Bras B) qui n'avait pas l'information concernant le critère de jugement secondaire N°2 (patiente sortie prématurément car traitement interdit).


L'analyse secondaire N°3 de cette étude s'est faite sur la population en intention de traiter constituée de 34 patientes : 17 patientes dans le bras A et 17 patientes dans le bras B. En effet, ont été exclues de l'analyse les patientes #01-05 car le fœtus a été expulsé avant la pose de la pompe, les mesures des différentes doses n'ont pas été effectuées, #01-11 (Bras B) qui n'avait pas l'information concernant le critère de jugement secondaire N°3 (patiente sortie prématurément car traitement interdit) et #01-30 (Bras B) car la procédure était un échec.

L'analyse secondaire N°4 de cette étude s'est faite sur la population en intention de traiter constituée de 37 patientes : 18 patientes dans le bras A et 19 patientes dans le bras B. Cependant, pour l'évaluation des doses d'oxytocine, la patiente #01-30 n'a pas d'information car la procédure était un échec. Pour l'évaluation de la prostaglandine, 2 patientes avaient une information manquante : #01-04 car la patiente a reçu du Propess à la place et #01-30 car la procédure était un échec.

L'analyse secondaire N°5 de cette étude s'est faite sur la population en intention de traiter constituée de 35 patientes : 17 patientes dans le bras A et 18 patientes dans le bras B. En effet, ont été exclues de l'analyse les patientes #01-05 (Bras A) et #01-11 qui n'avaient pas l'information concernant le critère de jugement secondaire n°5.

L'analyse secondaire N°6 de cette étude s'est faite sur la population en intention de traiter constituée de 36 patientes : 17 patientes dans le bras A et 19 patientes dans le bras B. En effet, a été exclue de l'analyse la patiente #01-05 (Bras A) qui n'avait pas l'information concernant le critère de jugement secondaire n°6 car le fœtus a été expulsé avant la pose de la pompe.



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
CONFIDENTIEL		

## 6.5 Analyse principale

L'objectif principal a consisté à 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.

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

Les résultats sont contenus dans le tableau ci-dessous :

Variable	Global (N = 34) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras A (N = 17) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras B (N = 17) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	P-value (Test)
<b>Score de satisfaction douleur à la fin de l'intervention (mm/100)</b>	86,7 ± 13,9 (N = 34) [50,0 ; 100,0] 90,0 (80,0 ; 100,0)	88,4 ± 15,6 (N = 17) [50,0 ; 100,0] 90,0 (90,0 ; 100,0)	85,0 ± 12,2 (N = 17) [60,0 ; 100,0] 85,0 (80,0 ; 95,0)	0,1773 (MW)

**Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile, **MW :** Mann-Whitney

Nous observons que le score moyen de satisfaction à la douleur à la fin de l'intervention était de 86,7 mm ± 13,9 pour la population globale avec une médiane de 90,0 mm (80,0 ; 100,0).

Il était de 88,4 mm ± 15,6 pour les patientes du bras A avec une médiane de 90,0 mm (90,0 ; 100,0) et de 85,0 mm ± 12,2 pour les patientes du bras B avec une médiane de 85,0 mm (80,0 ; 95,0) pour les patientes du bras B.

Un écart moyen de 3,4 points a donc été constaté entre les deux groupes de randomisation. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,1773).


## 6.6 Analyses secondaires

### 6.6.1 Analyse secondaire 1 : Comparer le nombre d'appels d'anesthésiste pour analgésie insuffisante

L'objectif secondaire n°1 était de comparer le nombre d'appels de l'anesthésiste faits par la patiente pour analgésie insuffisante entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°1 était, pour chaque patiente, le nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante comme définit dans le paragraphe (§5.5.1).

L'analyse statistique associée à cet objectif secondaire n°1 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney.

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

Variable	Global (N = 36)	Bras A (N = 18)	Bras B (N = 18)	P-value (Test)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	
	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	
Nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante	0,6 ± 0,8 (N = 36) [0,0 ; 3,0] 0,0 (0,0 ; 1,0)	0,6 ± 0,9 (N = 18) [0,0 ; 3,0] 0,0 (0,0 ; 1,0)	0,6 ± 0,7 (N = 18) [0,0 ; 2,0] 0,0 (0,0 ; 1,0)	0,7023 (MW)

**Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile, **MW :** Mann-Whitney

Nous remarquons que le nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante moyen était de 0,6 ± 0,8 avec une médiane de (0,0 ; 1,0) pour la population globale.

Il était de 0,6 ± 0,9 pour les patientes du bras A avec une médiane de 0,0 (0,0 ; 1,0) et de 0,6 ± 0,7 pour les patientes du bras B avec une médiane de 0,0 (0,0 ; 1,0).

La différence du nombre d'appels de l'anesthésiste faits par la patiente pour analgésie insuffisante entre les deux groupes de randomisation n'est pas statistiquement significative (p = 0,7020).

### 6.6.2 Analyse secondaire 2 : Comparer les doses de boli de secours entre les deux groupes de randomisation

L'objectif secondaire n°2 était de comparer les doses de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste (boli de « secours ») entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°2 était le nombre de boli supplémentaires injectés manuellement par l'anesthésiste.

L'analyse statistique associée à cet objectif secondaire n°1 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Variable	Global (N = 36)	Bras A (N = 18)	Bras B (N = 18)	P-value (Test)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	
	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	
Nombre de boli de secours injectés par l'anesthésiste	0,4 ± 0,7 (N = 36) [0,0 ; 2,0] 0,0 (0,0 ; 0,5)	0,3 ± 0,7 (N = 18) [0,0 ; 2,0] 0,0 (0,0 ; 0,0)	0,4 ± 0,7 (N = 18) [0,0 ; 2,0] 0,0 (0,0 ; 1,0)	0,3266 (MW)

**Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile, **MW :** Mann-Whitney

Nous remarquons que le nombre moyen de boli de secours injectés par l'anesthésiste était de 0,4 ± 0,7 pour la population globale avec une médiane de 0,0 (0,0 ; 0,5).

Pour les patientes du bras A, il était de 0,3 ± 0,7 avec une médiane de 0 (0,0 ; 0,5).

Pour les patientes du bras B, il était de 0,4 ± 0,7 avec une médiane de 0,0 (0,0 ; 0,5).

La différence du nombre de boli de secours injectés par l'anesthésiste entre les deux groupes de randomisation n'est pas statistiquement significative (p = 0,3266).

### 6.6.3 Analyse secondaire 3 : Comparer les doses totales d'agent administrées entre les deux groupes de randomisation

L'objectif secondaire n°3 était de comparer les doses totales horaires d'agents administrés (relevées sur la pompe à PCEA à la fin de la procédure entre les deux groupes de randomisation).

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°3 était la dose totale de lévobupivacaïne, de sufentanil et de clonidine recueillie à la fin de la procédure par un IADE n'ayant pas participé à l'étude divisé par la durée de la procédure.

L'analyse secondaire associée à cet objectif secondaire n°3 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Variables	Global (N = 34)	Bras A (N = 17)	Bras B (N = 17)	P-value (Test)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	
	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	
Dose totale horaire de lévobupivacaïne administrée (mg/h)	9,1 ± 4,3 (N = 34) [4,9 ; 27,2] 8,1 (6,5 ; 10,0)	7,1 ± 2,3 (N = 17) [4,9 ; 14,7] 6,6 (5,7 ; 8,0)	11,2 ± 4,9 (N = 17) [6,0 ; 27,2] 9,9 (8,1 ; 13,3)	<b>0,0005</b> (MW)
Dose totale horaire de Sufentanil administrée (µg/h)	5,3 ± 2,6 (N = 34) [3,2 ; 17,4] 4,6 (4,0 ; 5,4)	4,2 ± 0,8 (N = 17) [3,2 ; 6,2] 4,2 (3,6 ; 4,5)	6,4 ± 3,2 (N = 17) [4,0 ; 17,4] 5,3 (4,8 ; 6,2)	<b>0,0004</b> (MW)
Dose totale horaire de Clonidine administrée (µg/h)	19,4 ± 9,4 (N = 34) [11,8 ; 64,8] 17,0 (14,7 ; 19,9)	15,3 ± 2,4 (N = 17) [11,8 ; 19,7] 15,8 (13,6 ; 17,0)	23,6 ± 11,9 (N = 17) [14,4 ; 64,8] 19,9 (17,9 ; 23,5)	<b>0,0002</b> (MW)

**Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile, **MW :** Mann-Whitney

Nous remarquons que les doses totales horaire moyennes de lévobupivacaïne, sufentanil, clonidine administrées étaient respectivement de 9,1 ± 4,3 mg/h, 5,3 ± 2,6 µg/h et de 19,4 ± 9,4 µg/h avec des médianes de 8,1 mg/h (6,5 ; 10,0), 4,6 µg/h (4,0 ; 5,4) et 17,0 µg/h (14,7 ; 19,9) pour la population globale.

Pour les patientes du bras A, les doses totales horaire moyennes de lévobupivacaïne, Sufentanil, Clonidine administrées étaient respectivement de 7,1 ± 2,3 mg/h, 4,2 ± 0,8 µg/h et 15,3 ± 2,4 µg/h avec des médianes de 6,6 mg/h (5,7 ; 8,0), 4,2 µg/h (3,6 ; 4,5) et 15,8 µg/h (13,6 ; 17,0).

Pour les patientes du bras B, les doses totales horaire moyennes de lévobupivacaïne, Sufentanil, Clonidine administrées étaient respectivement de 11,2 ± 4,9 mg/h, 6,4 ± 3,2 µg/h et 23,6 ± 11,9 µg/h avec des médianes de 9,9 mg/h (8,1 ; 13,3), 5,3 µg/h (4,8 ; 6,2) et 19,9 µg/h (17,9 ; 23,5).

Les différences de doses totales horaires de lévobupivacaïne, de sufentanil et de clonidine administrées sont statistiquement significatives (respectivement : p = 0,0005 ; 0,0004 ; 0,0002), indiquant ainsi que les patientes du bras B avaient des doses horaires significativement plus élevées que les patientes du bras A.

#### 6.6.4 Analyse secondaire 4 : Comparer les données obstétricales de la procédure d'IMG entre les deux groupes de randomisation

L'objectif secondaire n°4 est de comparer les données obstétricales de la procédure d'IMG entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°4 était : (a) le temps de la procédure en minutes, (b) les doses de prostaglandine et (c) d'oxytocine administrées ainsi que (d) la nécessité d'une extraction instrumentale.

L'analyse secondaire associée à cet objectif secondaire n°4 a consisté en un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les critères de jugement (a), (b), (c) et en un test exact de Fisher pour le critère de jugement (e).

Variables	Global (N = 37) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras A (N = 18) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras B (N = 19) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	P-value (Test)
<b>Extraction instrumentale :</b>				
-NON	36 (97,3%)	17 (94,4%)	19 (100%)	0,4865 (FI)
-OUI	1 (2,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
<b>Temps de procédure (min)</b>	443,6 ± 296,7 (N = 37) [37,0 ; 1306,0] 368,0 (250,0 ; 625,0)	420,4 ± 239,8 (N = 18) [42,0 ; 1036,0] 377,0 (250,0 ; 619,0)	465,5 ± 347,3 (N = 19) [37,0 ; 1306,0] 312,0 (248,0 ; 680,0)	0,9274 (MW)
<b>Dose totale d'Oxytocine (UI)</b>	1,0 ± 2,2 (N = 36) [0,0 ; 9,7] 0,0 (0,0 ; 0,8)	1,3 ± 2,5 (N = 18) [0,0 ; 9,7] 0,0 (0,0 ; 1,8)	0,8 ± 1,7 (N = 18) [0,0 ; 7,1] 0,0 (0,0 ; 0,7)	0,6324 (MW)
<b>Dose totale de Prostaglandine (µg)</b>	410,0 ± 318,5 (N = 35) [0,0 ; 1200,0] 400,0 (200,0 ; 600,0)	423,5 ± 290,5 (N = 17) [0,0 ; 1000,0] 400,0 (200,0 ; 600,0)	397,2 ± 350,8 (N = 18) [0,0 ; 1200,0] 300,0 (100,0 ; 600,0)	0,6505 (MW)


**N :** Effectif, **% :** Pourcentage, **Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile, **MW :** Mann-Whitney, **FI :** Test exact de Fisher

On observe ainsi que le pourcentage de nécessité de d'utilisation d'une instruction instrumentale au cours de la procédure d'IMG était globalement de 2,7% (N = 1/37). Il était de 5,6% (N = 1/18) pour les patientes du bras A et de 0,0% (N = 0/19) pour les patientes du bras B. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,4865).

On observe que le temps de procédure d'IMG moyen était de 443,6 ± 296,7 minutes avec une médiane de 368 minutes (250,0 ; 625,0). Il était de 420,4 ± 239,8 minutes pour les patientes du bras A avec une médiane de 377 minutes (250,0 ; 619,0) et de 465,5 ± 347,6 minutes pour les patientes du bras B avec une médiane de 312 minutes [37,0 ; 1306,0]. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,9274).

On observe que la dose totale moyenne d'Oxytocine administrée était globalement de 1,0 ± 2,2 UI avec une médiane de 0,0 UI (0,0 ; 0,8). Elle était de 1,3 ± 2,5 UI pour les patientes du bras A avec une médiane de 0,0 UI (0,0 ; 1,8) et de 0,8 ± 1,7 UI pour les patientes du bras B avec une médiane de 0,0 UI (0,0 ; 0,7). Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,6324).

On observe que la dose totale moyenne de Prostaglandine administrée était globalement de 410,0 ± 318,5 µg avec une médiane de 400,0 µg (200,0 ; 600,0). Elle était de 423,5 ± 290,5 µg pour les patientes du bras A avec une médiane de 400,0 µg (200,0 ; 600,0) et de 397,2 ±

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

350,8 µg pour les patientes du bras B avec une médiane de 300,0 µg (100,0 ; 600,0). Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,6505).

### 6.6.5 Analyse secondaire 5 : Comparer l'incidence du bloc moteur et son intensité entre les deux groupes de randomisation

L'objectif secondaire n°5 était de comparer l'incidence du bloc moteur et son intensité selon le score de Bromage modifié entre les deux groupes de randomisation.

Le critère de jugement associé à cet objectif secondaire n°5 était, pour chaque patiente, le score de Bromage le plus petit évalué au cours de la procédure.

L'analyse statistique associée à cet objectif secondaire n°5 a consisté en un test de Mann-Whitney et un test exact de Fisher.

Variable	Global (N = 37) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras A (N = 18) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Bras B (N = 19) N (%) Mean ± SD (N) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	P-value (Test)
<b>Score de Bromage minimum modifié</b>	4,2 ± 0,8 (N=35) [2,0 ; 5,0] 4,0 (4,0 ; 5,0)	4,2 ± 0,9 (N=17) [2,0 ; 5,0] 4,0 (4,0 ; 5,0)	4,3 ± 0,8 (N=18) [2,0 ; 5,0] 4,0 (4,0 ; 5,0)	0,7462 (MW)
<b>Score de Bromage minimum modifié :</b>				
-Données manquantes	2 (.%)			
-Bloc moteur presque complet (bouge les pieds uniquement)	2 (5,7%)	1 (5,9%)	1 (5,6%)	
-Bloc partiel (bouge genoux uniquement)	3 (8,6%)	2 (11,8%)	1 (5,6%)	1,0000 (FI)
-Faiblesse détectable à la flexion de la hanche	15 (42,9%)	7 (41,2%)	8 (44,4%)	
-Pas de faiblesse de la hanche en position couchée	15 (42,9%)	7 (41,2%)	8 (44,4%)	

**N :** Effectif, **% :** Pourcentage, **Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile, **MW :** Mann-Whitney, **FI :** Test exact de Fisher

On observe ainsi qu'en moyenne, le score de Bromage minimum sur toute la durée de la procédure est globalement de 4,2 ± 0,8 avec une médiane de 4,0 (4,0 ; 5,0).

Il est en moyenne de 4,2 ± 0,9 pour les patientes du bras A avec une médiane de 4,0 (4,0 ; 5,0) et de 4,3 ± 0,8 pour les patientes du bras B avec une médiane de 4,0 (4,0 ; 5,0).

La différence observée entre les deux groupes de randomisation n'est pas statistiquement significative (p = 0,7462).

Il en est de même si l'on prend le score de Bromage minimum sur toute la durée de la procédure de façon qualitative (p = 1,0000).

### 6.6.6 Analyse secondaire 6 : Comparer les EI d'intérêt entre les deux groupes de randomisation

L'objectif secondaire n°6) (a) est l'analyse de tolérance d'incidence des effets indésirables d'intérêt.



Le critère du jugement associé à cet objectif secondaire n°6 était : les EI d'intérêt (prurit, nausées, vomissements, épisodes d'hypotension artérielle) recueillis par l'anesthésiste au cours de la procédure.

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.

La population d'analyse portait sur toutes la patientes qui ont reçu une dose de traitement. Deux patientes n'ont pas reçu de traitement expérimental pour les raisons suivantes : l'expulsion du fœtus est survenue avant la pose de la pompe (#01-05) et la prise d'un médicament interdit (# 01-11) a conduit à son exclusion avant la pose de la pompe..

Les résultats sont contenus dans le tableau ci-dessous :

Variables	Global (N = 35) N (%)	Bras A (N = 17) N (%)	Bras B (N = 18) N (%)	P-value (test)	
<b><u>Absence d'effets indésirables d'intérêt</u></b>					
-NON	7 (20,0%)	6 (35,3%)	1 (5,6%)	<b>0,0408 (FI)</b>	
-OUI	28 (80,0%)	11 (64,7%)	17 (94,4%)		
<b><u>Effets indésirables d'intérêt : Nausées</u></b>					
-NON	32 (91,4%)	14 (82,4%)	18 (100,0%)	0,1039 (FI)	
-OUI	3 (8,6%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)		
<b><u>Effets indésirables d'intérêt : Vomissements</u></b>					
-NON	34 (97,1%)	16 (94,1%)	18 (100,0%)	0,4857 (FI)	
-OUI	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)		
<b><u>Effets indésirables d'intérêt : Prurit</u></b>					
-NON	35 (100,0%)	17 (100,0%)	18 (100,0%)	0,3377 (FI)	
<b><u>Effets indésirables d'intérêt : Hypotension</u></b>					
-NON	31 (88,6%)	14 (82,4%)	17 (94,4%)		
-OUI	4 (11,4%)	3 (17,6%)	1 (5,6%)		

**N** : Effectif, **%** : Pourcentage, **FI** : Test exact de Fisher


On observe ainsi que le pourcentage d'absence d'effets indésirables d'intérêt au cours de la procédure était globalement de 80,0% (N = 28/35). Il était de 64,7% (N = 11/17) pour les patientes du bras A et de 94,4% (N = 17/18) pour les patientes du bras B. Cette différence est statistiquement significative (p = 0,0408) indiquant ainsi qu'il y avait significativement plus d'EI d'intérêt pour les patientes du bras A que pour les patientes du bras B.

En ce qui concerne la nausée, le pourcentage était globalement de 8,6% (3/35). Il était de 17,6% (3/17) pour les patientes du bras A et de 0,0% (0/18) pour les patientes du bras B. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,1039).

En ce qui concerne les vomissements, le pourcentage était globalement de 2,9% (1/35). Il était de 5,9% (1/17) pour les patientes du bras A et de 0,0% (0/18) pour les patientes du bras B. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,4857).

Aucune patiente n'a déclaré de prurit au cours de la procédure.

En ce qui concerne l'hypotension, le pourcentage était globalement de 11,4% (4/35). Il était de 17,6% (3/17) pour les patientes du bras A et de 5,6% (1/18) pour les patientes du bras B. Cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,3377).

 <p><b>CHU</b> Centre hospitalier universitaire — Limoges —</p>	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b></p>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

## 6.6.7 Evaluation de la tolérance/toxicité

### 6.6.7.1 Réconciliation, codage

Une réconciliation des événements indésirables (Evl) entre le CRF et la base de vigilance a été réalisée en mars 2019 et les discordances ont été traitées.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide de la version 22.0 du dictionnaire MedDRA.

### 6.6.7.2 Définition de la Safety Data Set

L'analyse a porté sur les événements indésirables survenus chez les patientes exposées à la prise en charge expérimentale, à partir de la date de début de traitement (treatment emergent adverse event, TEAE) et jusqu'à la fin de participation des patientes à l'étude.

2 patientes (#01-05 et 01-11) n'ont pas reçu de traitement expérimental, l'expulsion du fœtus étant survenue avant la pose de la pompe pour la patiente 01-05 et la prise d'un médicament interdit pour la patiente 01-11 a conduit à son exclusion secondaire avant la pose de la pompe. La patiente 01-05 a présenté 1 Evl non grave et non sévère: délivrance artificielle pour rétention placentaire.

Au final, 17 patientes du groupe A (/18) et 18 patientes du groupe B (/19) ont reçu le traitement expérimental. L'analyse portera donc sur les TEAE survenus chez les 35 patients.

### 6.6.7.3 Liste des EI survenus entre la date de signature du consentement et la date de première prise du traitement expérimental

SUBJID	AEPTNAME
01-05	RÉTENTION DU PLACENTA OU DES MEMBRANES

### 6.6.7.4 Evaluation de l'exposition au traitement expérimental

Non applicable s'agissant d'une exposition de courte durée.

### 6.6.7.5 Événements indésirables (EI)

18 TEAE sont survenus à partir de la date d'exposition à la prise en charge expérimentale : 12 TEAE pour le groupe A (pour 7 patients) et 6 TEAE pour le groupe B (pour 5 patientes).


Nombre de patients ayant présenté au moins 1 TEAE et nombre de TEAE

	Bras A (N = 17) N (%)	Bras B (N = 18) N (%)
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 TEAE	7 (41,2%)	5 (27,8%)
Nombre de TEAE	12 (66,7%)	6 (33,3%)

N : Effectif, % : Pourcentage

#### • Correspondance Verbatim-Terme LLT :

AELLTNAME	AETERM
Anesthésie insuffisante	Latéralisation de la péridurale
Atonie utérine	Atonie utérine isolée
Atonie utérine	Atonie utérine
Fièvre maternelle pendant le travail, non précisée	Hyperthermie pendant le travail
Hyperthermie	Hyperthermie
Hypotension artérielle	Hypotension artérielle
Hémorragie du post-partum	Hémorragie post-partum
Nausée	Nausée

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

**AELLTNAME**

Rétention du placenta  
Vomissement

**AETERM**

Rétention placentaire  
Vomissement


- **Répartition des TEAE par SOC :**

	Bras A		Bras B		Total	
	Nb patients (%) N=17	Nb Evl (%)	Nb patients (%) N=18	Nb Evl (%)	Nb patients (%) N=35	Nb Evl (%)
Affections des organes de reproduction et du sein	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	2 (33,2)	2 (5,7)	2 (11,1)
Affections gastro-intestinales	4 (23,5)	4 (33,3)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (11,4)	4 (22,2)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	3 (17,6)	3 (25,0)	1 (5,6)	1 (16,7)	4 (11,4)	4 (22,2)
Affections vasculaires	3 (17,6)	3 (25,0)	1 (5,6)	1 (16,7)	4 (11,4)	4 (22,2)
Infections et infestations	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (16,7)	1 (2,9)	1 (5,6)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2 (11,8)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	2 (11,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (16,7)	1 (2,9)	1 (5,6)
<b>Total</b>		12		6		18

- **Répartition des TEAE par SOC et PT (nombre d'événements et nombre de patients par type d'Evl) :**

		Bras A		Bras B		Total	
		Nb patients (%) N=17	Nb Evl (%)	Nb patients (%) N=18	Nb Evl (%)	Nb patients (%) N=35	Nb Evl (%)
Affections des organes de reproduction et du sein	Atonie utérine	0	0	2 (11,1)	2 (33,3)	2 (5,7)	2 (11,1)
Affections gastro-intestinales	Nausée	3 (17,6)	3 (25,0)	0	0	3 (8,6)	3 (16,6)
	Vomissement	1 (5,9)	1 (8,3)	0	0	1 (2,9)	1 (5,6)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Hémorragie du postpartum	1 (5,9)	1 (8,3)	0	0	1 (2,9)	1 (5,6)
	Rétention du placenta ou des membranes	2 (11,8)	2 (16,7)	1 (5,6)	1 (16,7)	3 (8,6)	3 (16,6)
Affections vasculaires	Hypotension	3 (17,6)	3 (25,0)	1 (5,6)	1 (16,7)	4 (11,4)	4 (22,2)
Infections et infestations	Pyrexie	0	0	1 (5,6)	1 (16,7)	1 (2,9)	1 (5,6)
Lésions, Intoxications Et Complications d'interventions	Complication de l'anesthésie	2 (11,8)	2 (16,7)	0	0	2 (5,7)	2 (11,1)
Troubles Généraux Et Anomalies Au Site d'administration	Hyperthermie	0	0	1 (5,6)	1 (16,7)	1 (2,9)	1 (5,6)
<b>Tout</b>			12		6		18



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

- **Sévérité :**

Répartition des TEAE en fonction de la sévérité

	Bras A		Bras B		Total	
	Nb Patientes (%) N=17	Nb Evl (%)	Nb Patientes (%) N=18	Nb Evl (%)	Nb Patientes (%) N=35	Nb Evl (%)
Léger	2 (11,8)	3 (25,0)	2 (11,1)	2 (33,3)	4 (11,4)	5 (27,8)
Modéré	5 (29,4)	7 (58,3)	4 (22,2)	4 (66,7)	9 (25,7)	11 (61,1)
Sévère	2 (11,8)	2 (16,7)	0	0	2 (5,7)	2 (11,1)
<b>Total</b>		12		6		18

2 TEAE sévères ont été rapportés durant l'étude :

Groupe	Subjid	Aeterm	Aeptname	Aeser	Aeout	Aerel
A	01-22	Hémorragie post partum	Hémorragie du postpartum	Grave	Résolu/guérison	Non raisonnablement lié
A	01-17	Vomissement	Vomissement	Non grave	Résolu guérison	Non raisonnablement lié

- **Imputabilité :**

1 seul TEAE a été considéré comme pouvant être raisonnablement relié à la prise en charge expérimentale par l'investigateur ?

GROUPESUBJID	AETERM	AEPTNAME	AEOUT	AESER
A 01-36	HYPOTENSION ARTERIELLE	HYPOTENSION	Résolu / Guérison	Non grave

Parmi les TEAE graves notifiés, aucun n'a été considéré comme relié par le promoteur.



*CONFIDENTIEL*


• **Listing des TEAE par patient :**

**Groupe=A**

SUBJID	AETERM	AEPTNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
01-01	Lateralisation de la peridurale	Complication de l'anesthésie	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-01	Nausee	Nausée	Non grave	Légère	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-04	Lateralisation de la peridurale	Complication de l'anesthésie	Non grave	Légère	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-04	Nausee	Nausée	Non grave	Légère	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-08	Retention placentaire	Rétention du placenta ou des membranes	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-13	Hypotension artérielle	Hypotension	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-13	Nausee	Nausée	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-13	Retention placentaire	Rétention du placenta ou des membranes	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-17	Vomissement	Vomissement	Non grave	Sévère	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-22	Hypotension artérielle	Hypotension	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-22	Hémorragie post partum	Hémorragie du postpartum	Grave	Sévère	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-36	Hypotension artérielle	Hypotension	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	raisonnablement lié

**Groupe=B**

SUBJID	AETERM	AEPTNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
01-02	Atonie uterine isolee	Atonie utérine	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-02	Hypotension artérielle	Hypotension	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-06	Hyperthermie	Hyperthermie	Non grave	Légère	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-07	Hyperthermie pendant le travail	Pyrexie puerpérale	Non grave	Légère	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-09	Atonie uterine	Atonie utérine	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié
01-12	Retention placentaire	Rétention du placenta ou des membranes	Non grave	Modérée	Résolu / Guérison	non raisonnablement lié

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
CONFIDENTIEL		

#### 6.6.7.6 Événements indésirables graves (EIG) et Evénement indésirable d'intérêt particulier

GROUPE	SUBJID	AETERM	AEPTNAME	AESEV	AEOUT
A	01-22	HEMORRAGIE POST PARTUM	HÉMORRAGIE DU POSTPARTUM	Sévère	Résolu/Guérison

#### 6.6.7.7 Décès

Aucun décès n'est survenu.

#### 6.6.7.8 Evolution

L'ensemble des TEAE ont été résolu sans séquelle.

#### 6.6.7.9 Caractère attendu/inattendu

Le document de référence pour cette étude correspondait aux RCP des différentes molécules déclarées comme expérimentales.

Il n'y a pas eu de SUSAR pour cette étude.

#### 6.6.7.10 Délai de survenue/durée des EI

Non applicable pour cette étude.

#### 6.6.7.11 Arrêt d'administration de traitement pour événement indésirable (définitif ou temporaire)/Réduction de dose

Aucune réduction de dose ou arrêt d'administration du traitement expérimental.

Pour 1 TEAE, il a été fait une augmentation de la posologie du traitement expérimental (patiente 01-01, « anesthésie insuffisante »).

#### 6.6.7.12 Traitement symptomatique des événements indésirables

	Bras A		Bras B		Total	
	Nb Patientes (%) N=17	Nb Evl (%)	Nb Patientes (%) N=18	Nb Evl (%)	Nb Patientes (%) N=35	Nb Evl (%)
Aucun	3 (17,6)	5 (41,7)	1 (5,6)	1 (16,7)	4 (11,4)	6 (33,3)
Traitement symptomatique	5 (29,4)	7 (58,3)	3 (16,7)	4 (66,6)	8 (22,9)	11 (61,1)
Autre <sup>a</sup>	0	0	1 (5,6)	1 (16,7)	1 (2,9)	1 (5,6)
Total		12		6		18

<sup>a</sup> antibioprophylaxie pour hyperthermie


#### 6.6.7.13 Autres informations

Aucune autre information de sécurité.

#### 6.6.7.14 Conclusion sur la sécurité

Aucun problème de sécurité n'est apparu au cours de l'étude.

A noter, une fréquence d'EI plus 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 %), p=0,041). Les EI étaient, sauf pour 1 épisode de vomissement, rapportés comme d'intensité légère à modérée. Cette hausse de

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

fréquence de survenue d'événements indésirables est à analyser au regard des résultats d'efficacité.

## 6.7 Analyse complémentaire

L'objectif de cette analyse complémentaire a consisté à 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 sur la population per-protocole.

Le critère de jugement et l'analyse statistique associés à cet objectif ont été le même que celui de l'analyse principale (§6.5).

Les résultats sont contenus dans le tableau ci-dessous :

Variable	Global (N = 33)	Bras A (N = 16)	Bras B (N = 17)	P-value (Test)
	N (%)	N (%)	N (%)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	(N) [Min ; Max]	
	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	
<b>Score de satisfaction</b>	86,3 ± 13,9	87,6 ± 15,8	85,0 ± 12,2	0,2490 (MW)
<b>douleur à la fin de</b>	(N = 33) [50,0 ; 100,0]	(N = 16) [50,0 ; 100,0]	(N = 17) [60,0 ; 100,0]	
<b>l'intervention (mm/100)</b>	90,0 (80,0 ; 99,0)	90,0 (87,5 ; 100,0)	85,0 (80,0 ; 95,0)	

**N :** Effectif, **% :** Pourcentage, **Mean :** Moyenne, **SD :** Ecart-type, **Min :** Minimum, **Max :** Maximum, **Median :** Médiane, **Q1 :** Premier quartile, **Q3 :** Troisième quartile, **MW :** Mann-Whitney

Nous observons que le score moyen de satisfaction à la douleur à la fin de l'intervention était de 86,3 mm ± 13,9 pour la population globale avec une médiane de 90,0 mm (80,0 ; 99,0).

Il était de 87,6 mm ± 15,8 pour les patientes du bras A avec une médiane de 90,0 mm (87,5 ; 100,0) et de 85,0 mm ± 12,2 pour les patientes du bras B avec une médiane de 85,0 points (80,0 ; 95,0).


Un écart moyen de 2,6 points a donc été constaté entre les deux groupes de randomisation. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,2490).

## 7 Discussion

### 7.1 Résumé des résultats

Le tableau suivant est un récapitulatif des objectifs, principal et secondaires, prévus au protocole :

Variables	Global N (%) Median (Q1 ; Q3)	Bras A N (%) Median (Q1 ; Q3)	Bras B N (%) Median (Q1 ; Q3)	P-value (test)
<b>Analyse principale : Score de satisfaction douleur à la fin de l'intervention (mm/100) :</b>	(N = 34) 90,0 (80,0 ; 100,0)	(N = 17) 90,0 (90,0 ; 100,0)	(N = 17) 85,0 (80,0 ; 95,0)	0,1773 (MW)
<b>Analyse secondaire 1 : Nombre d'appels de l'anesthésiste pour analgésie insuffisante :</b>	(N = 36) 0,0 (0,0 ; 1,0)	(N = 18) 0,0 (0,0 ; 1,0)	(N = 18) 0,0 (0,0 ; 1,0)	0,7023 (MW)
<b>Analyse secondaire 2 : Nombre de boli de secours injectés par l'anesthésiste :</b>	(N = 36) 0,0 (0,0 ; 0,5)	(N = 18) 0,0 (0,0 ; 0,0)	(N = 18) 0,0 (0,0 ; 1,0)	0,3266 (MW)
<b>Analyse secondaire 3.1 : Dose totale horaire de lévobupivacaïne administrée (mg/h) :</b>	(N = 34) 8,1 (6,5 ; 10,0)	(N = 17) 6,6 (5,7 ; 8,0)	(N = 17) 9,9 (8,1 ; 13,3)	<b>0,0005</b> (MW)
<b>Analyse secondaire 3.2 : Dose totale horaire de Sufentanil administrée (µg/h) :</b>	(N = 34) 4,6 (4,0 ; 5,4)	(N = 17) 4,2 (3,6 ; 4,5)	(N = 17) 5,3 (4,8 ; 6,2)	<b>0,0004</b> (MW)
<b>Analyse secondaire 3.3 : Dose totale horaire de Clonidine administrée (µg/h) :</b>	(N = 34) 17,0 (14,7 ; 19,9)	(N = 17) 15,8 (13,6 ; 17,0)	(N = 17) 19,9 (17,9 ; 23,5)	<b>0,0002</b> (MW)
<b>Analyse secondaire 4.1 : Extraction instrumentale :</b>				0,4865 (FI)
-NON	36 (97,3%)	17 (94,4%)	19 (100%)	
-OUI	1 (2,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
<b>Analyse secondaire 4.2 : Temps de procédure (min) :</b>	(N = 37) 368,0 (250,0 ; 625,0)	(N = 18) 377,0 (250,0 ; 619,0)	(N = 19) 312,0 (248,0 ; 680,0)	0,9274 (MW)
<b>Analyse secondaire 4.3 : Dose totale d'Oxytocine (UI) :</b>	(N = 36) 0,0 (0,0 ; 0,8)	(N = 18) 0,0 (0,0 ; 1,8)	(N = 18) 0,0 (0,0 ; 0,7)	0,6324 (MW)
<b>Analyse secondaire 4.4 : Dose totale de Prostaglandine (µg) :</b>	(N = 35) 400,0 (200,0 ; 600,0)	(N = 17) 400,0 (200,0 ; 600,0)	(N = 18) 300,0 (100,0 ; 600,0)	0,6505 (MW)
<b>Analyse secondaire 5 : Score de Bromage minimum modifié :</b>	(N = 35) 4,0 (4,0 ; 5,0)	(N = 17) 4,0 (4,0 ; 5,0)	(N = 18) 4,0 (4,0 ; 5,0)	0,7462 (MW)
-Données manquantes :	2 (.)			
-Bloc moteur presque complet (bouge les pieds uniquement) :	2 (5,7%)	1 (5,9%)	1 (5,6%)	
-Bloc partiel (bouge genoux uniquement) :	3 (8,6%)	2 (11,8%)	1 (5,6%)	1,0000 (FI)
-Faiblesse détectable à la flexion de la hanche :	15 (42,9%)	7 (41,2%)	8 (44,4%)	
-Pas de faiblesse de la hanche en position couchée :	15 (42,9%)	7 (41,2%)	8 (44,4%)	
<b>Analyse secondaire 6.1 : Absence d'effets indésirables d'intérêt :</b>				<b>0,0408</b> (FI)
-NON	7 (20,0%)	6 (35,3%)	1 (5,6%)	
-OUI	28 (80,0%)	11 (64,7%)	17 (94,4%)	

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité <b>PCEA-IMG</b>	<b>Version : 1.0</b> <b>Date : 21/11/2019</b>
<i>CONFIDENTIEL</i>		

#### **Analyse secondaire 6.2 : Effets indésirables d'intérêt : Nausées :**

-NON	32 (91,4%)	14 (82,4%)	18 (100,0%)	0,1039 (FI)
-OUI	3 (8,6%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	

#### **Analyse secondaire 6.3 : Effets indésirables d'intérêt : Vomissements :**

-NON	34 (97,1%)	16 (94,1%)	18 (100,0%)	0,4857 (FI)
-OUI	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)	

#### **Analyse secondaire 6.4 : Effets indésirables d'intérêt : Prurit :**


-NON	35 (100,0%)	17 (100,0%)	18 (100,0%)	
------	-------------	-------------	-------------	--

#### **Analyse secondaire 6.5 : Effets indésirables d'intérêt : Hypotension :**

-NON	31 (88,6%)	14 (82,4%)	17 (94,4%)	0,3377 (FI)
-OUI	4 (11,4%)	3 (17,6%)	1 (5,6%)	

## **7.2 Limitations**

Aucune limite n'a été mise en évidence.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche</p> <p>Unité des Vigilances et Essais Cliniques</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité</p> <p><b>PCEA-IMG</b></p>	<p><b>Version : 1.0</b></p> <p><b>Date : 21/11/2019</b></p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

## 8 Informations supplémentaires

### 8.1 Enregistrement

N° ClinicalTrial : NCT02563821

N° EUDRACT : 2015-001738-33

### 8.2 Financements

Cette recherche biomédicale a obtenu le financement du soutien local en 2014.