



HAL
open science

Étude prospective, bicentrique, randomisée, en intention de traiter, en groupes parallèles, évaluant l'intérêt de l'instillation de solution saline intrapéritonéale versus instillation de ropivacaïne (naropéine®) sur le site opératoire versus les manœuvres de recrutement pulmonaire dans la prise en charge des douleurs après cholécystectomie par cœlioscopie en ambulatoire

Christelle Blot

► **To cite this version:**

Christelle Blot. Étude prospective, bicentrique, randomisée, en intention de traiter, en groupes parallèles, évaluant l'intérêt de l'instillation de solution saline intrapéritonéale versus instillation de ropivacaïne (naropéine®) sur le site opératoire versus les manœuvres de recrutement pulmonaire dans la prise en charge des douleurs après cholécystectomie par cœlioscopie en ambulatoire. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01244904

HAL Id: dumas-01244904

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01244904>

Submitted on 27 Jan 2016

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

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

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année 2015

N° 2015-129.

Etude prospective, bicentrique, randomisée, en intention de traiter, en groupes parallèles, évaluant l'intérêt de l'instillation de solution saline intrapéritonéale versus l'instillation de ropivacaine (naropéine®) sur le site opératoire versus les manœuvres de recrutement pulmonaire dans la prise en charge des douleurs après cholécystectomie par cœlioscopie en ambulatoire.

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
SPECIALITE CHIRURGIE GENERALE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

Le 16/09/2015

Par

BLOT Christelle

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

JUGES :
Monsieur le Professeur Hervé DUPONT
Madame le Professeur Claire ANDREJAK
Monsieur le Professeur Pascal BERNA
Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB

DIRECTEUR : Monsieur le Docteur Charles SABBAGH

A Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Chirurgie digestive)**

**Responsable du service de chirurgie digestive et métabolique
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)**

**Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider ce jury de thèse,
Merci pour votre rigueur et pour vos enseignements.**

A Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Anesthésie-Réanimation)**

**Chef du service "Anesthésie-Réanimation"
Co-chef du Pôle "Anesthésie-Réanimation, médecine d'urgence"**

**Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements respectueux.**

A Madame le Professeur Claire ANDREJAK
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pneumologie)

Pour ta disponibilité et l'honneur que tu me fais de juger ce travail,
Merci.

A Monsieur le Professeur Pascal BERNA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

**Responsable du service de chirurgie thoracique
Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"**

**Pour m’avoir accueilli dans ton service, m’avoir permis de compléter ma culture
chirurgicale et pour les belles rencontres qui ont accompagnées ce semestre,
Merci.**

A Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Anesthésie- Réanimation, Médecine d’Urgence

Pour avoir accepté de juger ce travail,
Merci.

A Monsieur le Docteur Charles SABBAGH

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

**Pour ta disponibilité, tes enseignements, les bons moments et tes
jeux de mots que je ne réussis toujours pas à décrypter.**

Merci.

A mes parents, merci pour votre soutien depuis plus de 10 ans sans lequel je n'aurais pu réaliser mon rêve d'enfant.

A mon père, tu m'as appris à toujours dépasser les difficultés, à résister et à me relever. Tu as forgé une forte tête. Grace à toi, j'ai eu quelques armes pour aborder ces études.

A ma mère, il n'y a pas de mot pour exprimer ma reconnaissance. Ta présence, la gestion de ma vie et de mes coups de gueule ... Au fait le poste d'intendant général est toujours vacant.

A ma sœur, merci de ton soutien. Ta réussite est une source d'inspiration pour mon futur...

A Damien, merci de m'accueillir dans le club des Thésards. Toutefois je m'abstiendrai de proposer des insectes à l'après-thèse.

A bébé Léa, le meilleur remède de ma vie: déstressant et revitalisant.

A Mamée, merci pour ton renforcement positif.

A Grand-mère, tu m'as guidée vers ma voie.

A ma tante et à Daniel, merci de votre écoute et de votre compréhension.

A Renaud, merci pour nos discussions, merci d'essayer de me comprendre même lorsque la raison s'oppose à ma logique.

A ma famille, merci d'avoir accompagné cette décennie pleine de rebondissements.

A Monsieur le Professeur Verhaeghe, merci de vos conseils et de votre enseignement. Je n'oublierai pas nos discussions très animées, nos désaccords concernant l'informatique, et mes premiers cours de voile lors d'une sleeve gastrectomy.

A Monsieur le docteur Mauvais, vos qualités humaines, votre pédagogie et vos compétences me rendent fier de compter parmi vos élèves.

A Francois, le plus franc et le plus imprévisible des chefs de clinique, merci de ton aide tant sur le plan personnel que professionnel.

A David, au cours de toutes ces années, tu as toujours été disponible, d'une aide précieuse. Ton départ ne t'a pas empêché de toujours me considérer comme « ton interne ».

A JB, je citerais les premiers mots que tu m'as dit lors de mon arrivée au CHU : « Raconte à papa ... ». Merci. J'adapterais probablement la formule « Raconte à maman », c'est bien aussi, non ?

Au Dr Dhahri, puis-je un jour avoir ta dextérité et ponctuer mes blocs de « fissa ».

A Loïc, de la folie, de l'excentricité, mais surtout UN look !

A Adina, une touche de féminité et une bouffée d'air frais au cours de mon internat...
Je te promets d'être une chirurgienne en talons un jour par mois.

A Monsieur Ainseba, merci de votre patience légendaire et de votre sang froid.

A Florence, une touche de dynamisme et un brin de folie dans ce monde masculin.

A Géoni, merci pour ta gentillesse lors de mon bref passage en chirurgie thoracique.

Merci aux secrétaires de chirurgie digestive pour votre rapidité à toute épreuve, mille excuses pour mes hésitations permanentes lors de mes dictées.

A Lionel, tu as été mon premier co-interne de viscérale devenu chef de clinique, merci de ton écoute et de ton aide. Je n'oublierai pas celui qui me prenait pour un trampoline dans les escaliers, qui s'asseyait sur moi quand je l'énervais ou qui faisait des allusions récurrentes à une certaine « poutre ».

A Aurélien, tes mimiques, ta façon de parler avec tes mains, tes sautes d'humeur et nos intermèdes musicaux au bloc ont rythmé mon internat. Merci de ton aide et de ton esprit béthunien. « Bitume » : 27ème agglomération de France.

A Laurent, puis-je un jour posséder ton flegme à toute épreuve, ta résistance dans la tempête mais pas tes jeux de mots.

A Emilie, probablement un pilier de mon internat, l'autre interne « fille » de ma promotion. Merci de ton amitié, ton soutien, ton écoute. Malgré nos différences, tu m'as toujours comprise. Tu n'es pas si mal pour une Picarde !

A Flavien, merci de tes blagues et de m'avoir offert le spectacle d'une organisation à tout épreuve.

A Fabien, merci pour tes remarquables imitations de ... je ne citerais pas de noms.

A Ilan, un vrai frangin d'internat, bon courage chouchou.

A mes co-internes, Maxime, Olivier, Samy, Imen, Soumaya, Fabien et Aurélien, merci d'avoir jalonné mon parcours. Bon courage.

A Anne, Denise, Christine, Laurence, Nadia, Carine, Emilie, vous m'avez connu à mes débuts. Je vous remercie de vos conseils et de vos enseignements. Merci de m'avoir permis d'apprendre mon métier de chirurgien dans les meilleures conditions. Vous êtes des Rolls.

A Sophie, Séverine, Aurore et Caro, les petites dernières du service, nous avons grandi ensemble en chirurgie viscérale. Des petites Rolls en puissance.

Aux infirmières de chirurgie viscérale A et B merci de vous occuper de nos patients lorsque nous désertons le navire. Merci de supporter nos humeurs et notre timing serré.

A Cyril, merci de ton aide pour cette thèse, à quand la publication des « Statistiques pour les nuls » ?

A Lauranne, merci de ton énergie ..., pour les moments « clopes, coups de gueule et ça repart », de ton amitié et de ton soutien.

A Marie, merci pour notre improbable amitié, ta compréhension et de ton soutien.

A Apo, premier jour au CHU ensemble, j'ai vécu avec toi le baptême du feu, les soirées en salle de staff et les balbutiements du début. Une amie en or, en chocolat et en tisane.

A Léonie, merci pour les soirées filles, pour notre association de malfaiteurs « anesthésiste- chirurgien » et pour me suivre dans mes délires.

A mes amies de longues dates, Marie, Marie H, Sophie, Sophie L et Aurélie, merci d'avoir supporté mes indisponibilités et d'être toujours là.

Et à tous les autres, KISS !!!

Résumé

Les études cliniques ont un impact de plus en plus important dans la pratique chirurgicale courante. C'est ce que l'on appelle l'« Evidence-Based Medicine ». L'ensemble des pratiques doit être évalué et chaque changement de pratique doit se faire dans le cadre d'études ou devant des preuves scientifiques établies.

La cholécystectomie en ambulatoire est l'une des interventions les plus pratiquées par les équipes de chirurgie digestive. L'un des principaux facteurs de risque d'échec est la douleur post-opératoire. L'étude de différents procédés permettant une diminution de la douleur post-opératoire s'intègre dans une politique globale d'amélioration de la prise en charge des patients et de réhabilitation améliorée.

L'objet de cette thèse est de décrire la naissance du projet d'étude visant à évaluer l'utilité de l'instillation de solution saline, de ropivacaïne (naropeine®) et des manœuvres de recrutement pulmonaire dans la prise en charge antalgique des patients opérés d'une cholécystectomie, l'élaboration du protocole, ainsi que l'ensemble des démarches administratives inhérentes à la mise en place d'une étude clinique.

La seconde partie de la thèse décrit le protocole finalisé. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée en 3 bras parallèles, bicentrique nécessitant l'inclusion de 144 patients.

En conclusion, la mise en place d'une étude prospective randomisée peut prendre plusieurs années entre l'idée initiale et la publication effective des résultats.

Mots-clés : cholécystectomie, instillation de solution saline, ropivacaïne, manœuvre de recrutement pulmonaire, étude randomisée, prospective, multicentrique.

Abstract

Clinical studies have an increasingly important impact in everyday surgical practice. This is what is called the "Evidence-Based Medicine". All practices should be evaluated and each modification has to be done as part of a study or following established scientific evidence.

One-day cholecystectomy is one of the most practiced by the digestive surgery teams.

One of the main risk factors of failure is postoperative pain. The study of different methods to decrease postoperative pain is part of an overall policy to improve the care of patients and improve rehabilitation.

The purpose of this thesis is to describe the birth of the study to evaluate the usefulness of the instillation of saline infusion, naropein® and pulmonary recruitment maneuver in the management of post-operative pain after cholecystectomy, the protocol development and all administrative procedures inherent in the implementation of a clinical study.

The second part of the thesis describes the finalised protocol. This is a prospective, randomized, three parallel arm, bicentric study requiring the inclusion of 144 patients.

As conclusion, the establishment of a prospective randomized study may require several years from the original idea to the actual publication of the results.

Keywords: cholecystectomy, instillation of saline infusion, ropivacaine and lung recruitment maneuvers, randomized clinical trials, prospective, multicenter.

Table des matières

I. Introduction	23
<i>a. La recherche clinique</i>	23
<i>b. La question à laquelle souhaite répondre cette étude</i>	24
II. Genèse du protocole	26
<i>a. Choix du type d'étude</i>	26
<i>b. Choix des critères de jugement</i>	26
<i>c. Choix des patients</i>	27
<i>d. Choix des traitements</i>	28
III. Matériels et Méthode	30
<i>a. Objectif de l'étude</i>	30
<i>b. Critères de jugement</i>	30
<i>c. Description de la population à étudier</i>	31
<i>d. Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	32
<i>e. Plan expérimental</i>	33
<i>f. Nombre de sujets</i>	33
<i>g. Randomisation</i>	34
<i>h. Mesures statistiques</i>	34
IV. Geste et suivi	36
<i>a. Visite de sélection et d'inclusion</i>	36
<i>b. Prise en charge préopératoire</i>	36
<i>c. Prise en charge peropératoire chirurgicale</i>	37
<i>d. Prise en charge postopératoire</i>	38
<i>e. Calendrier de l'étude</i>	39
V. Parcours de recherche	40
<i>a. Parcours classique d'un protocole d'étude</i>	40
<i>b. Difficulté de cette étude</i>	40
<i>c. Cœlioscopie à basse pression</i>	41

VI. Conclusion	42
VII. Références	43
VII. Annexes	46
<i>Annexe 1: Ordonnance donnée aux patients opérés en ambulatoire</i>	46
<i>Annexe 2: Grades des recommandations selon l'HAS</i>	47
<i>Annexe 3: Niveaux de preuves d'Oxford</i>	48
<i>Annexe 4: Grades des recommandations selon Oxford</i>	49
<i>Annexe 5: Formulaire d'information destiné à la personne participant à la recherche</i>	50
<i>Annexe 6: Formulaire de consentement destiné au patient participant à la recherche</i>	54
<i>Annexe 7: Cahier de suivi</i>	56
<i>Annexe 8: Synopsis de l'étude</i>	71

I. Introduction

La réhabilitation améliorée est un objectif majeur dans la prise en charge des patients au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, dans le service de chirurgie digestive. La chirurgie ambulatoire en est le fer de lance. Nous avons effectué dans le service un audit de nos prises en charge en ambulatoire. La douleur postopératoire est apparue comme un facteur de risque important de conversion de l'ambulatoire vers une hospitalisation conventionnelle. La majorité des patients pris en charge en ambulatoire sont opérés par voie cœlioscopique. Nous nous sommes donc intéressés aux différents procédés peropératoires permettant de diminuer la douleur après cœlioscopie. Tsai et al [1] ont étudié, dans le cadre d'une étude randomisée, l'efficacité de l'instillation de solution saline et des manœuvres de recrutement pulmonaire sur les douleurs après chirurgie gynécologique par cœlioscopie. Sur la base de cette étude et sur les recommandations actuelles de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, un protocole d'étude évaluant l'instillation de solution saline, l'injection de ropivacaïne (naropéine®) et les manœuvres de recrutement pulmonaire a été élaboré au CHU d'Amiens en 2013.

Le but de cette thèse est de retracer l'élaboration de ce protocole dans le contexte de la prise en charge des patients en ambulatoire et de décrire l'histoire d'un protocole de recherche clinique en 2015 de l'idée au CPP.

Le but de ce protocole est de définir une prise en charge standardisée et validée de la douleur des patients opérés par cœlioscopie en ambulatoire, permettant une amélioration de leur qualité de vie immédiate et une diminution du taux de réadmission.

a. La recherche clinique

La recherche clinique est actuellement un des éléments essentiels de notre système de santé. En effet, le progrès médical est nécessaire à la pratique clinique quotidienne dans le cadre d'une démarche d'amélioration de la qualité des soins, de l'efficacité des soins et de la performance des services de soins. La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a mis en place une organisation de la recherche clinique, mettant en jeu plusieurs structures afin d'assurer la conception de protocoles, la gestion et l'analyse des données, la vérification des protocoles et des données recueillis.

Les différentes structures qui s'articulent autour d'un projet de recherche clinique sont les Délégations de Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI), les Centres de Recherche Clinique (CRC), les Unités de Recherche Clinique (URC), les Centres d'Investigation Clinique (CIC) et les Centres de Ressources Biologiques (CRB).

La DRCI a un rôle d'information, d'incitation et d'aide méthodologique auprès des équipes hospitalo-universitaires souhaitant présenter un projet. Elle diffuse les appels à projets dans le cadre des programmes de recherche nationaux, promeut, suit et évalue les projets de recherche clinique. Elle obtient les autorisations en organisant la Commission d'Evaluation Scientifique des Projets de Recherche (CEPR) et les Comités de Protection des Personnes (CPP). Le Centre de Recherche Clinique met en place et organise le suivi des études scientifiques. A la fin de l'étude, la DRCI vérifie la cohérence des résultats, puis les données sont gelées et les résultats sont redonnés au médecin investigateur.

b. La question à laquelle souhaite répondre cette étude

Données rétrospectives du service de chirurgie digestive du CHU d'Amiens

L'étude des données rétrospective du service de chirurgie digestive du CHU d'Amiens, sur 850 patients pris en charge en ambulatoire, retrouve un taux de réadmission de 0,8% et un taux de passage au service des Urgences dans les 30 jours postopératoires de 3,5%. Le taux de réadmission après cholécystectomie en ambulatoire était de 2 à 3% [2]. D'après un échantillonnage de 264 patients opérés d'une cholécystectomie par coelioscopie en ambulatoire, 22,7% des patients ré-hospitalisés étaient ré-hospitalisés pour douleur postopératoire. Un travail de master 2 effectué dans le service retrouve un taux de 20% de douleur scapulaire après chirurgie coelioscopique biliaire.

Données de la littérature : cholécystectomie et douleur postopératoire

Le taux de réadmission après cholécystectomie programmée en ambulatoire varie dans la littérature entre 0,5 et 3,5% des patients [3]. Simsek et al [4] reportaient un taux de réadmission de 2,4% dont 71% pour douleur post-opératoire. Sanjay et al [5] avaient un taux de réadmission de 6,6% dont 36% pour douleur post-opératoire. La douleur post-opératoire est la principale cause de réadmission après cholécystectomie. Elle est un élément majeur de la survenue de l'échec de la prise en charge ambulatoire avec l'impossibilité de valider la sortie du patient le soir de l'intervention dans 2,5% des cas [6]. Une amélioration des

modalités de prise en charge de la douleur après coelioscopie permettrait de diminuer le taux de réadmission après cholécystectomie en ambulatoire.

Prise en charge actuelle dans les services investigateurs

Actuellement, la prise en charge de la douleur en peropératoire n'est pas codifiée dans les deux centres investigateurs : le CHU d'Amiens et le Centre Hospitalier Général de Beauvais. En effet, celle-ci diffère selon le chirurgien. L'instillation peropératoire de ropivacaïne (naropéine®) peut être réalisée sur 3 sites : les coupes diaphragmatiques, le lit vésiculaire et/ou dans les orifices de trocars. La décision de réaliser l'instillation de ropivacaïne (naropéine®), ainsi que la localisation de cette instillation sont laissées au libre choix du chirurgien. En post-opératoire, les ordonnances d'antalgiques sont standardisées (**Annexe 1**), comprenant des antalgiques de palier 2.

Recommandation des sociétés savantes

La Société Française d'Anesthésie-Réanimation recommande l'infiltration des orifices de trocars et l'instillation intrapéritonéale d'analgésique lors de cholécystectomie par voie coelioscopique [7].

II. Genèse du protocole

a. Choix du type d'étude

La médecine moderne repose sur le concept de l'« *Evidence-Based Medicine* », à savoir la médecine basée sur des preuves. Ces preuves s'obtiennent à l'aide d'études scientifiques. Plusieurs échelles de niveau de preuve existent. Les classifications les plus utilisées en France sont les grades de recommandations de l'HAS (**Annexe 2**) et les niveaux de preuve du Centre d'Evidence-Based Medicine d'Oxford (version 2011) (**Annexe 3**). Les grades de recommandation de l'HAS sont fondés sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Il s'agit d'une hiérarchisation de ce que sont probablement les meilleures « preuves » disponibles. C'est un outil destiné à des cliniciens, des chercheurs et des patients donnant les différentes étapes à réaliser lors d'une recherche de preuves scientifiques (**Annexes 4-5**). La méthodologie de cette étude, afin de comparer les différents traitements, est basée sur l'étude de Saad et al [8]. Cette étude évaluait 3 voies d'abord chirurgicales : le mono-trocart, la cœlioscopie mini-invasive et la cœlioscopie conventionnelle lors de cholécystectomie. Le but de cette étude était de démontrer une amélioration des douleurs postopératoires chez les patients opérés par mono-trocart ou par cœlioscopie mini-invasive. Cette étude est une étude randomisée en trois groupes parallèles. Nous avons donc choisi de mettre en place une étude randomisée, prospective et bicentrique afin de garantir un haut niveau de preuve.

b. Choix des critères de jugement

Le critère de jugement principal devait nous permettre de répondre à l'objectif principal d'évaluation de la douleur postopératoire. Il existe plusieurs échelles validées d'évaluation de la douleur : l'échelle verbale simple (EVS), l'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle numérique (EN). Les échelles d'auto-évaluation sont standardisées et validées. Elles sont simples, non contraignantes, reproductibles, et peuvent être utilisées de façon pluriquotidienne. Le choix entre ces trois échelles s'est porté sur l'échelle numérique. L'EN permet au patient de donner une note de 0 à 10 (ou 100). La note 0 est définie par "douleur absente" et la note maximale (10 ou 100) par "douleur maximale imaginable". En effet, pour des soucis de support de suivi, l'échelle visuelle analogique a été exclue. L'EVS

permet de quantifier de 0 à 4 la douleur. Elle n'est pas assez précise pour permettre d'évaluer une diminution statistique de la douleur entre chaque groupe.

L'un des objectifs secondaires de cette étude était d'évaluer la qualité de vie postopératoire et la bonne récupération des patients en période postopératoire. Les scores validés sont le plus souvent des scores génériques et non spécifiques d'un organe. Afin d'évaluer la récupération des patients en période postopératoire, il a fallu trouver un score associant une graduation de la douleur et de l'impact fonctionnel de la chirurgie pour le patient. Le score d'intensité de douleur du Brief Pain Inventory (BPI) associe 4 échelles numériques d'intensité de douleur et les limitations fonctionnelles occasionnées par celle-ci durant une période spécifique d'une semaine. Il nous est apparu nécessaire d'ajouter une échelle de satisfaction, à l'heure de l'évaluation des bonnes pratiques et de la recherche constante de l'amélioration des soins. Largement utilisé dans la pratique clinique des professionnels de santé, le score Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Générale (EVAN G) a été choisi.

c. Choix des patients

La directive de 2010 de la DGOS a préconisé le développement de nouvelles modalités de prise en charge telles que le développement de la chirurgie ambulatoire se définissant par une durée d'hospitalisation de moins de 12 heures sans que le patient ne passe la nuit à l'hôpital. Pour permettre l'essor de cette nouvelle modalité, alternative à l'hospitalisation traditionnelle, des structures dédiées ont été créées. Parmi les chirurgies « candidates » à cette prise en charge, les chirurgies de type cures herniaires, proctologiques et vésiculaires sont les chirurgies de choix pour l'ambulatoire faisant l'objet de recommandations [9].

Afin de réaliser des chirurgies de moins en moins invasives permettant de répondre aux critères de l'ambulatoire, des alternatives chirurgicales ont été proposées conduisant notamment au développement de la chirurgie coelioscopique. Ceci est notamment le cas pour les cholécystectomies pour lesquelles la voie d'abord préférentielle reste la coelioscopie [10]. Alors que la chirurgie coelioscopique se développe notamment en ambulatoire, la prise en charge des douleurs après coelioscopie se complexifie devant la difficulté d'évaluer les douleurs au domicile dans les premiers jours et leurs réponses aux traitements antalgiques de secours. Le choix de cette population a été conditionné par la fréquence du geste, la recherche

constante d'une amélioration de la prise en charge antalgique et de la qualité de vie après chirurgie.

d. Choix des traitements

Les douleurs après cœlioscopie sont une complication fréquente dans les premiers jours postopératoires. Elles constituent également un enjeu pour la qualité de vie des patients en période postopératoire et peuvent impacter sur la prise en charge en ambulatoire elle-même. Majoritairement localisées au niveau des différents cadrans (hypochondres, pelvis), les douleurs peuvent aussi se définir sous forme de lombalgie et de scapulalgie. Dans la littérature, les douleurs scapulaires sont présentes dans 35% à 66% des cas. Joris et al [11] reportent des douleurs prédominant à l'abdomen les premières 24 heures et des scapulalgies plus tardives. La cause de ces douleurs serait multifactorielle et est encore à l'heure actuelle méconnue. Les principales hypothèses évoquées sont : l'effet du dioxyde de carbone (CO₂), la distension abdominale, l'irritation diaphragmatique et l'irritation du nerf phrénique. Le CO₂ dans la cavité péritonéale semble être l'hypothèse la plus impliquée dans l'étiologie de ces douleurs. Jackson et al [12] ont montré une corrélation entre le volume de gaz piégé dans la cavité péritonéale et les scapulalgies après cœlioscopie. La prise en charge de ces douleurs repose sur un large éventail d'options thérapeutiques : injection de produits anesthésiants tels que la lidocaïne, la ropivacaïne ou encore la bupivacaïne au niveau des orifices de trocars, ou en intrapéritonéale sur le site opératoire et / ou au niveau des coupes diaphragmatiques [13-14]. Ces techniques ont montré une diminution significative des douleurs après chirurgie, notamment des douleurs scapulaires après cœlioscopie, sans effets indésirables reportés à ce jour. L'utilisation de procédés permettant une amélioration de l'évacuation du pneumopéritoine pourrait diminuer la morbidité après cœlioscopie. Les manœuvres de recrutement pulmonaire, ainsi que l'instillation de solution saline sont deux techniques favorisant l'évacuation du CO₂. Les manœuvres de recrutement pulmonaire utilisent la ventilation en pression positive pour permettre une expansion pulmonaire maximale, un abaissement du diaphragme, puis une surpression abdominale favorisant l'évacuation du CO₂. L'instillation de solution saline a une double action, en augmentant la pression intra-abdominale et en absorbant le CO₂. Ces deux techniques ont déjà été utilisées et évaluées dans l'étude de Tsai et al [1]. Cette étude comparait l'instillation de solution saline, les manœuvres de recrutement pulmonaire et un groupe contrôle. Centre quatre-vingt-huit

patientes opérées d'une chirurgie coelioscopique pour lésions bénignes gynécologiques étaient incluses et assignées aux 3 groupes : instillation de solution saline (n=54), manœuvres de recrutement pulmonaire (n=53) et groupe contrôle (n=51). Cette étude retrouvait une diminution significative des douleurs post opératoires dans le groupe instillation de solution saline versus dans le groupe manœuvre de recrutement pulmonaire dans les premières 24 heures mais sans différence significative au-delà. Aucune complication après instillation de solution saline n'est reportée dans la littérature.

Toutefois, la faisabilité de l'instillation de solution saline (25-30 ml / kg dans la cavité abdominale puis ablation des trocarts) en chirurgie ambulatoire n'a encore jamais été étudiée [1; 15-27]. A l'heure actuelle, aucune étude ne compare ces trois techniques entre elles dans la prise en charge antalgique après chirurgie coelioscopique ambulatoire.

III. Matériels et Méthode

a. Objectif de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal est de déterminer si l'instillation de solution saline comparativement à l'instillation de ropivacaïne (naropéine®) et à la réalisation de manœuvres de recrutement pulmonaire permet l'amélioration des douleurs post-cholecystectomie évaluées par une EN.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de déterminer :

- la douleur et son retentissement grâce au questionnaire BPI
- la prise d'antalgiques en postopératoire : quantité, rythme d'administration et recours au palier 2
- les complications spécifiques à chaque traitement
- la morbidité globale selon les scores Clavien et Charlson Comorbidity Index (CCI)
- les critères qualité de l'ambulatoire : taux d'admission non programmée ; taux de consultation non programmée ; taux de réintervention et taux de réhospitalisation non programmée
- la satisfaction du patient grâce au score EVAN G
- les facteurs de risque d'échec de l'ambulatoire
- les critères qualité de la chirurgie (taux de conversion, durée opératoire)

b. Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal correspond à la douleur globale quantifiée grâce à une échelle numérique EN de 0 à 10 (0, l'absence de douleur – 10, la douleur maximale imaginable) par le patient le soir de l'intervention et entre le 1^{er} et le 6^{ème} jour postopératoires. Le critère de jugement principal sera recueilli deux fois par jour (une fois le matin et une fois le soir) par le patient à son domicile et reporté dans le cahier de suivi dès le retour à domicile,

et jusqu'au 6^{ème} jour postopératoire inclus. Ce cahier sera récupéré par le chirurgien lors de la visite du 7^{ème} jour postopératoire.

Critères de jugement secondaire

Les critères d'évaluation secondaires comprennent :

- la douleur globale grâce au questionnaire BPI qui sera réalisé le soir de l'intervention, lors de la consultation de suivi à J7 et à J30 jours
- la prise d'antalgiques en postopératoire correspond au nombre et au type d'antalgiques pris durant les 30 jours qui suivent l'intervention
- les complications spécifiques à chaque traitement
- la morbidité globale selon les scores Clavien et CCI
- les critères qualité de l'ambulatoire : taux d'admission non programmée (défini comme le nombre de patients hospitalisés le soir de l'intervention et sortis le lendemain); taux de consultation non programmée (défini comme le nombre de patients ayant reconsulté après leur sortie); taux de réintervention (défini par le nombre de patients réopérés)
- la satisfaction du patient grâce au score EVAN G, quantifiée lors de la consultation de suivi à 30 jours
- les facteurs de risque d'échec de l'ambulatoire incluant tous les facteurs retrouvés comme liés à l'hospitalisation du patient le soir de son intervention
- les critères qualité de la chirurgie incluant le taux de conversion en laparotomie, la durée opératoire et le taux de perforation vésiculaire.

c. Description de la population à étudier

Les patients majeurs pris en charge pour une pathologie biliaire nécessitant une cholécystectomie par coelioscopie, pouvant être pris en charge en ambulatoire selon les critères d'inclusion et de non inclusion, se verront proposer de participer à l'étude.

d. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient âgé de 18 ans à 80 ans
- Patient présentant une pathologie biliaire nécessitant une cholécystectomie
- Consentement signé après information
- Patient éligible à une prise en charge en ambulatoire : domicile à moins d'une heure de l'hôpital ; patient accompagné ; accès à un téléphone ; compréhension suffisante ; bonne observance de prescriptions ; condition d'hygiène équivalente
- Absence d'allergie à la ropivacaïne (naropéine®)
- Prise en charge coelioscopique
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

Critères de non inclusion et d'exclusion

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Contre-indication à la coelioscopie
- Contre-indication à la chirurgie ambulatoire
- Patient présentant une allergie au paracétamol ou au tramadol
- Patient présentant une addiction aux antalgiques et/ou à l'alcool
- Patient présentant une pathologie occasionnant des douleurs chroniques
- Femme enceinte ou allaitante, en âge de procréer sans contraception efficace
- Patient mineur,
- Contre-indication à la chirurgie,
- Etat physique ou psychique ne permettant pas la participation du patient à l'étude,
- Patient sous tutelle ou curatelle ou patient privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative (conformément aux articles L 1121-6 et L 1121-8 du Code de la Santé Publique).

e. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude randomisée, en simple aveugle, bicentrique, en 3 groupes parallèles, en intention de traiter. L'objectif est de quantifier la douleur postopératoire après cholécystectomie par cœlioscopie en ambulatoire, en fonction de la réalisation en fin d'intervention d'une instillation de solution saline, de l'administration de ropivacaïne (naropéine®) ou la réalisation de manœuvre de recrutement pulmonaire. Le critère de jugement principal sera évalué par le patient entre le jour de l'intervention jusqu'au 6^{ème} jour postopératoire.

f. Nombre de sujets

D'après l'étude de Saad et al [8], en escomptant une différence de 1,5 point sur le score EN entre le jour de l'intervention et le 6ème jour postopératoire, avec une déviation standard de 2, avec un risque α de 5% et un risque β de 20%, il est nécessaire d'inclure 41 patients par groupe, soit au total 123 patients.

En tenant compte de 15% de patients supplémentaires (violation du protocole ; perdus de vue; pas de consultation à 7 jours), il est nécessaire d'inclure 7 patients supplémentaires par groupe, soit 21 patients au total. L'effectif total est donc de 144 patients.

En 2012, 90 cholécystectomies ambulatoires ont été réalisées dans le service de chirurgie digestive. En estimant un potentiel d'inclusion d'environ 60 patients par an dans le centre coordonnateur et 30 dans le second centre investigateur, la période d'inclusion totale de l'étude est de 18 mois.

g. Randomisation

La randomisation par minimisation s'effectue au cours de la semaine précédant l'intervention après confirmation de la date opératoire et après vérification des critères d'inclusion. Elle doit conduire à l'inclusion du nombre de patients nécessaires dans les trois groupes étudiés (instillation de solution saline versus ropivacaïne (naropéine®) versus manœuvre de recrutement pulmonaire).

La randomisation s'effectuera par tirage au sort lors de la déclaration du patient via internet. La séquence d'allocation des tests de l'étude sera générée par un système informatique. L'attribution des patients aux trois groupes de l'étude impliquera l'emploi d'un ordinateur sécurisé indépendant afin de s'assurer que l'investigateur ne puisse interférer sur le résultat de cette procédure.

Elle sera stratifiée selon l'âge (plus ou moins de 50 ans), le sexe et le centre. Afin de s'assurer un meilleur équilibre, des blocs de taille égale comportant autant de patients randomisés pour chacune des techniques testées seront utilisés.

h. Mesures statistiques

L'objectif principal de cette étude prospective contrôlée randomisée est de montrer la supériorité de l'instillation de solution saline sur l'instillation de ropivacaïne (naropéine®) et les manœuvres de recrutement pulmonaire en terme de réduction des douleurs postopératoires. Pour répondre à la question principale, les patients seront randomisés selon la procédure utilisée en trois bras avec stratification sur le centre, l'âge et le sexe. Le critère de jugement principal est la douleur évaluée entre le soir de l'intervention et le sixième jour postopératoire. Pour la description des caractéristiques de la population, les variables quantitatives seront décrites à l'aide de la moyenne \pm écart type et de la médiane (minimum - maximum). Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence (pourcentage) avec un intervalle de confiance de niveau 95 %.

Analyse du critère principal

Concernant l'objectif principal, 2 comparaisons ont lieu : solution saline versus ropivacaïne (naropéine®) et solution saline versus manœuvre de recrutement. Pour chacune des 2 comparaisons, l'hypothèse nulle (la douleur mesurée par l'EN dans les 30 jours

postopératoires est identique entre les deux bras) sera rejetée au profit de l'hypothèse alternative (il y a une différence) à l'aide d'un test d'ANOVA avec un risque de première espèce bilatéral de 2.5%.

Analyse des critères secondaires

La douleur globale, la satisfaction et les critères qualité de la chirurgie seront exprimés en médiane (minimum – maximum) ; la morbidité, les critères qualité de l'ambulatoire et les complications spécifiques avec leurs intervalles de confiance à 95%. L'ensemble de l'analyse statistique sera réalisé en intention de traiter avec le logiciel SAS® version 9.2.

Ajustement

En ce qui concerne l'objectif principal, le risque de première espèce sera ajusté à 2,5% (0,05/2 puisqu'il y a 2 comparaisons à effectuer). Concernant les objectifs secondaires, aucun ajustement du risque alpha n'est prévu. Le risque alpha sera donc de 5%. Aucune analyse intermédiaire n'est planifiée. L'étude sera arrêtée après inclusion du dernier patient.

IV. Geste et suivi

a. Visite de sélection et d'inclusion

Le recrutement des patients est réalisé par l'intermédiaire des consultations de deux structures hospitalières publiques (CHU et CHG).

La sélection des patients se déroulera lors de la consultation préopératoire pour prise en charge d'une pathologie biliaire nécessitant une cholécystectomie. L'examen médical, ainsi que les examens d'imagerie préalables à l'étude correspondent à une pratique de routine (aucun surcoût) :

- Un examen clinique avec recueil des données démographiques (sexe, âge, poids, taille) sera réalisé. Toutes les comorbidités seront répertoriées (incluant la recherche d'éventuelle(s) pathologie(s) intercurrente(s) à l'origine d'une douleur chronique).
- Un examen biologique initial

Tous les patients sélectionnés vérifiant les critères d'inclusion et de non-inclusion se verront proposer de participer à l'étude. Ils seront informés oralement du déroulement de l'étude, de la prise en charge spécifique dans le protocole (visite à 7 jours) et des questionnaires à remplir. Un formulaire d'information leur sera remis (**Annexes 5-6**). Leurs consentements seront recueillis pendant cette visite.

b. Prise en charge préopératoire

La prise en charge préopératoire consiste en la réalisation d'un bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine totale et conjuguée, phosphatase alcaline) et d'une numération sanguine. Il sera réalisé systématiquement un bilan morphologique (échographie ou scanner abdominopelvien) afin de confirmer ou infirmer la décision opératoire.

La semaine précédant l'intervention, après confirmation de la date opératoire, le patient sera randomisé dans l'un des trois groupes de l'étude. Le matin de l'intervention, le patient évaluera sa douleur au moyen de l'EN.

c. Prise en charge peropératoire chirurgicale

La cholécystectomie sera réalisée par coelioscopie à 3 ou 4 trocars. Un trocart de 10-12 mm sera placé par open coelioscopie en péri-ombilicale, un trocart de 5 mm en transrectal droit et un trocart de 10 mm en paramédian gauche. Un trocart de 5 mm pourra être rajouté en sous xiphoidien selon les habitudes de chaque chirurgien.

En fin d'intervention et selon le groupe de randomisation, le chirurgien réalisera le traitement à l'étude (solution saline, ropivacaïne (naropéine®) ou manœuvre de recrutement pulmonaire). Une infiltration sous-cutanée à la ropivacaïne (naropéine®) au niveau des orifices de trocars (5 ml) sera systématiquement réalisée chez tous les patients.

- dans le groupe solution saline

La solution saline isotonique (25 à 30 ml/kg) est versée dans le cadran supérieur de la cavité abdominale et laissée en place. Les trocars sont retirés et les orifices sont fermés. D'un point de vue réglementaire, la solution saline étant considérée comme un dispositif médical, elle fera l'objet d'une brochure investigateur individuelle. Le médicament expérimental sera dispensé lors de la consultation pré-chirurgicale. Une ordonnance spécifique à l'étude sera faxée à la pharmacie. Le pharmacien délivrera le produit le jour de l'intervention.

- dans le groupe ropivacaïne (naropéine®)

L'administration se fait par voie directe, au niveau des coupes (10 ml) et du site opératoire (5 ml), à raison de 2 flacons de 7,5 mg/ml, solution de 10 ml. Le médicament expérimental sera dispensé lors de la consultation pré-chirurgicale. Une ordonnance spécifique à l'étude sera faxée à la pharmacie. Le pharmacien délivrera le produit le jour de l'intervention.

- dans le groupe manœuvre de recrutement pulmonaire

La technique utilisée sera celle décrite par Tsai et al [1]. En fin d'intervention, les patients sont placés en position de Trendelenburg (30°). Le recrutement consiste en la réalisation de 5 insufflations manuelles avec une pression maximale de 60 cm H₂O. La cinquième insufflation est maintenue pendant 5 secondes. Le patient est ensuite réinstallé en position de départ et les trocars sont retirés et les orifices fermés.

d. Prise en charge postopératoire

Prise en charge postopératoire le jour de l'intervention

Les patients seront réalimentés après retour dans l'unité d'ambulatoire. Un bilan sanguin de contrôle (incluant Numération Formule Sanguine et un dosage de la CRP) sera réalisé systématiquement.

Avant sa sortie, le patient complétera le questionnaire BPI et quantifiera sa douleur grâce à l'échelle EN. L'investigateur lui remettra le cahier de suivi postopératoire et lui réexpliquera comment compléter ce dernier.

A la sortie, il sera remis au patient une ordonnance d'antalgiques (**Annexe 6**) ainsi que deux convocations : pour la visite à 7 jours et à 30 jours postopératoires.

Prise en charge postopératoire après la sortie du patient

Le lendemain de l'intervention, un infirmier de l'unité d'ambulatoire (IDE) contactera le patient pour s'assurer de l'absence de complications postopératoires immédiates. En cas de problème identifié par l'IDE lors de cet appel, il sera demandé au patient de venir se présenter aux urgences pour s'assurer de l'absence de complications post-opératoires.

A la sortie du patient, le cahier d'observation sera contrôlé par un attaché de recherche clinique (ARC) du promoteur afin de vérifier la qualité du remplissage du cahier d'observation. Le patient sera informé par son chirurgien, ainsi que par l'intermédiaire de la feuille d'information de la nécessité de surveiller sa température à domicile. En cas d'apparition d'une hyperthermie (température $>38,5^{\circ}\text{C}$) et/ou d'une douleur abdominale, le patient devra appeler son médecin traitant ou le chirurgien de garde (numéro de téléphone donné au patient) du service, puis se rendre au service des urgences pour réalisation d'un examen clinique, d'un bilan biologique et éventuellement d'un bilan morphologique selon les signes d'appel.

En l'absence de complication postopératoire objectivée à l'issue du bilan, le patient pourra retourner à domicile avec les mêmes consignes. En revanche, en cas de complication postopératoire, le cahier d'observation sera renseigné. Le patient sera hospitalisé selon la gravité de la complication.

La veille de la visite à 7 jours, un technicien de recherche clinique (TEC) contactera le patient pour s'assurer que ce dernier ramène bien son cahier de suivi (**Annexe 7**).

Au septième jour postopératoire, le patient sera revu en consultation par son chirurgien dans le cadre de la visite de suivi. Il remettra à l'investigateur le carnet de suivi (**Annexe 7**). Durant cette visite, le patient quantifiera sa douleur grâce à l'échelle EN et complétera le questionnaire BPI.

Au 30^{ème} jour postopératoire, le patient sera revu en consultation par son chirurgien dans le cadre de la visite de fin d'étude. Durant cette visite, le patient quantifiera sa douleur grâce à l'échelle EN, complétera le questionnaire BPI et le questionnaire de satisfaction EVAN G.

e. Calendrier de l'étude

La durée de l'étude est estimée à 19 mois. La durée totale de participation à l'étude pour le patient est de 4 semaines (**Annexe 8**).

	Consultation préopératoire	Période préopératoire	Période peropératoire	Période postopératoire (J0 – J6)	Consultation à 7 jours	Consultation à 30 jours
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	X					
Remise de la lettre d'information	X					
Consentement	X					
Antécédents	X					
Examen clinique	X				X	X
Examen morphologique	X					
Randomisation		X				
Instillation de solution saline / naropéine / manœuvre de recrutement pulmonaire			X			
Echelle EN		X		X	X	X
Questionnaire BPI				X	X	X
Questionnaire EVAN G						X
Evénements indésirables			X		X	X
Lettre au médecin traitant					X	X

V. Parcours de recherche

a. Parcours classique d'un protocole d'étude

Après l'élaboration d'un protocole d'étude, celui-ci doit être présenté à la Commission d'Evaluation Scientifique des Projets de Recherche (CEPR). La CEPR est une structure hospitalo-universitaire. Elle est l'interlocutrice scientifique de la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) du CHU d'Amiens. Sa mission première est l'expertise des projets de recherche candidats à une promotion par le CHU d'Amiens. Le projet est soumis à 9 experts. Seules deux expertises seront présentées à la commission. Le délai de présentation d'un projet en CEPR est normalement de deux mois.

Puis le protocole, le formulaire d'information et l'attestation de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes (CPP). Les CPP représentent l'équivalent français des "Ethical Research Committees" ou "Comités d'éthique de la recherche" présents dans les pays anglo-saxons et les autres pays européens. Leur rôle consiste à s'assurer la protection des personnes participant à la recherche clinique selon le respect de mesures médicales, éthiques et juridiques. Le délai de présentation est d'environ 1 mois. La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l'étude et à l'Autorité compétente. Une demande d'autorisation sera adressée par le Promoteur à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avant le début de l'étude. Le délai d'accord de l'ANSM est d'environ de 2 mois. Enfin, le protocole sera enregistré sur le site internet Clinical Trial.gov.

b. Difficulté de cette étude

Ce protocole a été élaboré par l'équipe du service de chirurgie digestive du CHU d'Amiens et les méthodologistes de la DRCI en juillet 2013. Les 9 experts rapporteurs ont été sélectionnés en septembre 2013. Finalement, les 9 experts rapporteurs ont reçu le protocole en décembre 2014 et celui-ci a été présenté en CEPR le 29 juin 2015. Le CPP est prévu en septembre 2015. Les premières inclusions s'effectueront au mois de décembre 2015. Les principales raisons de ce retard sont probablement une collaboration et une communication insuffisantes avec les attachés de recherche responsables de la promotion des protocoles au CEPR. Ce protocole a été pris en charge par 3 ARC différents.

c. Cœlioscopie à basse pression

Au cours de l'élaboration de ce protocole, une nouvelle technique de cœlioscopie à basse pression par AirSeal ® a été développée. Ce procédé permettrait de maintenir un pneumopéritoine stable à basse pression (7mmHg). L'équipe de l'hôpital Trousseau a comparé la cœlioscopie à basse pression (7mmHg) versus la cœlioscopie standard (15mmHg). Il était retrouvé une diminution significative des douleurs scapulaires à H4, H8 et H24, ainsi qu'une diminution significative de consommation en morphiniques. Ce procédé a été testé au cours d'une résection limitée hépatique par cœlioscopie en ambulatoire au CHU d'Amiens. Si le matériel AirSeal ® est disponible dans les prochains mois, une modification du protocole pourra être effectuée. Un quatrième groupe (cœlioscopie à basse pression) serait ajouté.

VI. Conclusion

La cholécystectomie par cœlioscopie en ambulatoire est l'une des interventions les plus fréquentes en chirurgie viscérale. La prise en charge de la douleur post-cœlioscopie est un objectif majeur de santé publique. Cette étude nous permettra de déterminer lequel de ces trois traitements peropératoires assure la meilleure antalgie postopératoire. Néanmoins, ce protocole nécessite une adhésion et une bonne compréhension des échelles d'évaluation de la douleur par les patients inclus. De plus, l'élaboration et la mise en place de protocole d'étude nécessite une bonne collaboration entre les équipes et les acteurs de la recherche clinique.

VII. Références

- [1] Tsai HW, Chen YJ, Ho CM, Hseu SS, Chao KC, Tsai SK, Wang PH. Maneuvers to decrease laparoscopy-induced shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled study. *Arch Surg* 2011; 146:1360-6.
- [2] Gauduchon L, Sabbagh C, Regimbeau JM. Réadmission après chirurgie digestive. Article soumis *Journal de chirurgie viscérale*.
- [3] Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 31;7:CD006798.
- [4] Simsek G, Kartal A, Sevinc B, Tasci HI, Dogan S . Early hospital readmission after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015 ;25:254-7.
- [5] Sanjay P, Weerakoon R, Shaikh IA, Bird T, Paily A, Yalamarthy S. A 5-year analysis of readmissions following elective laparoscopic cholecystectomy - cohort study. *Int J Surg* 2011;9:52-4.
- [6] Al-Qahtani HH, Alam MK, Asalamah S, Akeely M, Ibrar M. Day-case laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J* 2015;36:46-51.
- [7] Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 27 (2008) 1035–1041.
- [8] Saad S, Strassel V, Sauerland S. Randomized clinical trial of single-port, minilaparoscopic and conventional laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2013; 100:339-49.
- [9] Kraft K, Mariette C, Sauvanet A, Balon JM, Douard R, Fabre S et al. Indications for ambulatory gastrointestinal and endocrine surgery in adults. *J Visc Surg* 2011;148:69-74.
- [10] Deveci U, Barbaros U, Kapakli MS, Manukyan MN, Simşek S, Kebudi A, Mercan S. The comparison of single incision laparoscopic cholecystectomy and three port laparoscopic cholecystectomy: prospective randomized study. *J Korean Surg Soc* 2013; 85:275-82.
- [11] Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg* 1995; 81:379-84.
- [12] Jackson SA, Laurence AS, Hill JC. Does post-laparoscopy pain relate to residual carbon dioxide? *Anaesthesia* 1996 ; 51:485-7.
- [13] Alexander J. Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997; 79:369-78.

- [14] Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87:273-84.
- [15] Biswas TK, Leary C. Postoperative hospital admission from a day surgery unit: a seven-year retrospective survey. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20:147-50.
- [16] El-Sherbiny W, Saber W, Askalany AN, El-Daly A, Sleem AA. Effect of intra-abdominal instillation of lidocaine during minor laparoscopic procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106:213-5.
- [17] Esmat ME, Elsebae MM, Nasr MM, Elsebaie SB. Combined low pressure pneumoperitoneum and intraperitoneal infusion of normal saline for reducing shoulder tip pain following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2006; 30:1969-73.
- [18] Gupta A. Local anaesthesia for pain relief after laparoscopic cholecystectomy--a systematic review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 275-92.
- [19] Gurusamy KS, Nagendran M, Guerrini GP, Toon CD, Zinnuroglu M, Davidson BR. Intraperitoneal local anaesthetic instillation versus no intraperitoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 13; 3.
- [20] Gurusamy KS, Nagendran M, Toon CD, Guerrini GP, Zinnuroglu M, Davidson BR. Methods of intraperitoneal local anaesthetic instillation for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 25;3.
- [21] Kahokehr A, Sammour T, Srinivasa S, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of intraperitoneal local anaesthetic for pain reduction after laparoscopic gastric procedures. *Br J Surg* 2011; 98:29-36.
- [22] Kahokehr A, Sammour T, Soop M, Hill AG. Intraperitoneal use of local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:637-56.
- [23] Møiniche S, Jørgensen H, Wetterslev J, Dahl JB. Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: a qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. *Anesth Analg* 2000;90 :899-912.
- [24] Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13:445-8.
- [25] Pappas-Gogos G, Tsimogiannis KE, Zikos N, Nikas K, Manataki A, Tsimoyiannis EC. Preincisional and intraperitoneal ropivacaine plus normal saline infusion for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind controlled trial. *Surg Endosc* 2008; 22:2036-45.

[26] Sharami SH, Sharami MB, Abdollahzadeh M, Keyvan A. Randomised clinical trial of the influence of pulmonary recruitment manoeuvre on reducing shoulder pain after laparoscopy J Obstet Gynaecol. 2010; 30:505-10.

[27] Tsimoyiannis EC, Glantzounis G, Lekkas ET, Siakas P, Jabarin M, Tzourou H. Intraperitoneal normal saline and bupivacaine infusion for reduction of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc 1998; 8:416-20.

VII. Annexes

Annexe 1: Ordonnance donnée aux patients opérés en ambulatoire



POLE DRIME
SERVICE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
80054 AMIENS Cédex 1

Secrétariat Consultations : 03.22.08.89.00
Télécopie : 03.22.68.86.80
Secrétariat Hospitalisations : 03.22.08.88.90
Télécopie : 03.22. 06.96.83
Courriel : chirurgiedigestive.secratarat@chu-amiens.fr

Chirurgie Hépato-Biliaire
Chirurgie Colo-rectale
Centre spécialisé pour la prise en charge de l'obésité sévère

Amiens, le

Chef de Service

Professeur Jean-Marc REGIMBEAU
Secrétariat : 03.22.08.88.93
Télécopie : 03.22.68.86.80
j.m.regimbeau@chu-amiens.fr

Mr

Praticien Hospitalier
Docteur Abdennour DHAHRI
Docteur Adine HANE S

IXPRIM 1cp 4 fois par jour si douleurs pendant 7 jours

Chef de Clinique Assistant
Docteur Aurélien PEQUIGNOT
Docteur Lionel REBIBO
Docteur Charles SABBAGH

BETADINE dermique 1 flacon

Praticien Hospitalier Soins de Suite
Docteur Richard KOCH

COMPRESSES stériles 10 x 10 cm unité(s)

Médecin Attaché
Docteur Olivier BREHANT
Docteur François BROWET
Docteur Samer HAMATI
Docteur François MAUVAIS

MICROPORE largeur 5 cm rouleau(x)

Cadre de Santé
Mme Sophie COMPRA
Mr François JOACHIM
Mme Monia MABDOUX

Infirmière Stomatologue
Mme Hanane HARIZ

Assistante Sociale
Mme Carole DEMARCY

Dietéticien
M. Florian HOLOT

Unité Médico-Chirurgicale Ambulatoire
Secrétariat : 03.22.08.88.90
UCA.Reception@chu-amiens.fr
Professeur Jean-Marc REGIMBEAU
Téléphone : 9 h - 19 h : 03.22.08.88.30

Unité de Recherche Clinique
Attachés de Recherche Clinique
Mme Delphine LIGNIER
Téléphone : 03.22.08.88.99
Télécopie : 03.22.08.97.32
Mr Cyril OUSSE
Téléphone : 03.22.08.88.08
Télécopie : 03.22.08.97.32

Réunions hebdomadaires
- Mercredi après-midi : RCP d'Oncologie Digestive
- Mercredi matin : Réunion médico-chirurgicale interdisciplinaire
- Vendredi après-midi : Réunion de service
Réunion Interdisciplinaire
- RCP d'Obésité
- RCP d'Oncologie Digestive Régionale

Après 17 h et IVE : 03.22.08.50.00 + GSM de garde

Pr REGIMBEAU Jean-Marc
N°RPPS



10100571511

N° FINESS



930000192

CHU Amiens - Picardie

Site Sud - D 405 - 80054 Amiens Cédex 1 • standard : 03 22 08 80 00 • uca@chu-amiens.fr

Annexe 2: Grades des recommandations selon l'HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>	<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>	<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - étude comparatives non randomisées bien menées ; - étude de cohortes.
<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>	<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude des cas-témoins.
	<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude comparatives comportant des biais importants ; - étude des rétrospectives ; - séries de cas ; - étude des épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 3: Niveaux de preuves d'Oxford

Tableau 45. Niveaux de preuves de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (version française 2011) (58)

Question	Étape 1 (Niveau 1*)	Étape 2 (Niveau 2*)	Étape 3 (Niveau 3*)	Étape 4 (Niveau 4*)	Étape 5 (Niveau 5*)
Quelle est la fréquence du problème ?	Étude récente et locale sur des échantillons aléatoires (ou recensement).	Revue systématique d'études dont les conditions sont proches, mais non identiques aux conditions locales**.	Étude locale sur des échantillons non aléatoires**.	Série de cas**.	/
Le diagnostic ou le test de contrôle est-il valide ? (Diagnostic)	Revue systématique d'études transversales menées en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante.	Étude transversale menée en aveugle et utilisant un standard de référence appliqué de manière constante.	Série de cas à recrutement non consécutif - étude transversale sans standard de référence appliqué de manière constante**.	Étude cas-témoins ; étude avec un standard de référence non indépendant ou de faible qualité**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Que se passerait-il si aucun traitement n'est appliqué ? (Prognostic)	Revue systématique d'études de cohortes où les patients sont inclus au début de leur maladie (reception cohort).	Étude de cohorte où les patients sont inclus au début de leur maladie (reception cohort).	Étude de cohorte ; considération du groupe contrôlé (non traité) dans un essai contrôlé randomisé**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude de cohorte pronostique de pauvre qualité**.	/
Cette intervention est-elle bénéfique ? (Bénéfices du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ou d'essais de taille 1 (n-of-1 trials).	Essai contrôlé randomisé ; étude d'observation avec effet majeur.	Étude de cohorte non randomisée**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôlé a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Quels sont les effets indésirables fréquents ? (Effets indésirables du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ; revue systématique d'études cas-témoins recrutés dans la population d'une étude de cohorte ; revue systématique d'essais de taille 1 (n-of-1 trials) ; revue systématique d'études d'observation avec un effet majeur.	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur.	Étude de cohorte contrôlée non randomisée (surveillance post-commercialisation) à condition qu'il y ait un nombre suffisant de patients par rapport à la fréquence de l'événement (pour les effets à long terme, la durée du suivi doit être suffisante)**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôlé a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Quels sont les effets indésirables rares ? (Effets indésirables du traitement)	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés ou d'essais de taille 1 (n-of-1 trials).	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur.	Étude de cohorte contrôlée non randomisée**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôlé a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.
Ce test (détection précoce) en vaut-il la peine ? (Dépistage)	Essai contrôlé randomisé ; (exceptionnellement) étude d'observation avec effet majeur.	Essai contrôlé randomisé.	Étude de cohorte contrôlée non randomisée**.	Série de cas ; étude cas-témoins ; étude contrôlée pour laquelle la collecte des données du groupe contrôlé a précédé celle du groupe étudié**.	Raisonnement déductif fondé sur la pathophysiologie.

* : le niveau de preuve d'une étude peut être rétrogradé en raison des faiblesses intrinsèques de l'étude, d'imprécisions, du caractère indirect de la preuve, à cause de l'incohérence entre études, ou à cause de la taille de l'effet absolu qui est très petite ; le niveau de preuve peut être mieux classé si la taille de l'effet est grande ou très grande ; ** : une revue systématique est généralement meilleure qu'une étude individuelle.

Niveau de preuve/Type d'étude

1a : Série homogène d'essais randomisés. Ou méta-analyse concluante incluant plusieurs études 1b et/ou 1c.

1 1b : Un essai randomisé. (faible taux d'erreur alpha et beta, en général >20 patients/bras)

1c : Un essai randomisé avec certitude restreinte. (puissance plus faible, en général < 20 patients/bras)

2 2a : Série homogène d'études de cohorte

2b : Une étude de cohorte de bonne qualité (Cohortes issues d'un même lieu à la même époque)

3 3a : Série homogène d'études cas/témoins.

3b : Une étude cas/témoins de bonne qualité (cas et témoins issus d'un même lieu à la même époque)

4 Séries de cas sans groupe contrôle, quel que soit l'effectif, ou une étude de cohorte ou cas/témoins de plus faible qualité (lieux et/ou époques différents d'un groupe à l'autre)

5 Opinion d'expert, avis basés sur des données fondamentales (principes physiologiques, études animales).

Formulaire d'information destinée à la personne participant à la recherche

Titre de la recherche biomédicale : « Etude prospective, bicentrique, randomisée, en intention de traiter, en groupes parallèles évaluant l'intérêt de l'Instillation de solution saline intrapéritonéale (INSI) versus l'instillation de ropivacaïne (naropéine®) sur le site opératoire versus les manœuvres de recrutement pulmonaire (PVM) dans la prise en charge des douleurs après cholécystectomie par cœlioscopie prise en charge en ambulatoire. »

Investigateur coordinateur :

Professeur Jean-Marc Régimbeau
Service de Chirurgie Digestive
CHU - Hôpital Nord Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00 – Fax : 03.22.66.86.80

Promoteur :

CHU – Hôpital Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00

Avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-ouest I :

Enregistrement à l'Autorité Compétente (ANSM) sous le numéro :

Assurance : Contrat n°

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous allez être hospitalisé pour la prise en charge d'une pathologie de la vésicule biliaire requérant une prise en charge chirurgicale par cholécystectomie. Vous êtes invité(e) à participer à un projet de recherche biomédicale intitulé «**Etude prospective, bicentrique, randomisée, en intention de traiter, en groupes parallèles évaluant l'intérêt de l'Instillation de solution saline intrapéritonéale (INSI) versus l'instillation de naropéine sur le site opératoire versus les manœuvres de recrutement pulmonaire (PVM) dans la prise en charge des douleurs après cholécystectomie par cœlioscopie prise en charge en ambulatoire.**»

Avant d'accepter d'y participer, il est important que vous preniez le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest I le et l'autorisation de l'Autorité Compétente le
Elle est soumise aux dispositions des articles L 1121-1 et suivants ainsi que des articles R1121-1 et suivants du code de la Santé Publique.

Quel est l'objectif de l'étude ?

Le développement de la prise en charge en ambulatoire (intervention le matin et retour à domicile le soir) est une priorité des instances de santé depuis 2010. Afin de proposer ces nouvelles modalités de prise en charge, les innovations chirurgicales ont conduit au développement de la chirurgie par cœlioscopie (utilisation d'une caméra).

Ceci est notamment le standard pour la réalisation des cholécystectomies (ablation de la vésicule biliaire). Néanmoins cette chirurgie cœlioscopique peut s'accompagner de complications post-opératoires de type douleur au niveau notamment des épaules.

Afin de prévenir l'apparition de ces douleurs, différentes techniques ont été proposées parmi lesquelles l'administration de solution saline dans l'abdomen, l'administration de naropéine sur le site de l'intervention ou la réalisation de manœuvres pulmonaires. Néanmoins, aucune recommandation n'existe quant à l'utilisation de l'une ou l'autre des techniques.

Le but de cette étude est de savoir si l'administration de solution saline par comparaison avec l'administration de naropéine et les manœuvres pulmonaires permet de réduire la douleur après l'intervention.

Comment se déroulera l'étude ?

Au cours de la consultation avec votre chirurgien, celui-ci va vous inclure dans l'étude après vous avoir informé de ce protocole et recueilli votre consentement par écrit.

Lors de cette consultation, votre chirurgien va programmer votre intervention dans l'unité d'ambulatoire. Une semaine avant l'intervention après confirmation de la date définitive de votre chirurgie et après accord de l'anesthésiste, vous serez attribué à un groupe de l'étude (« solution saline », « naropéine », « manœuvres pulmonaires ») en fonction de votre entrée dans l'étude.

Sachez qu'à tout moment, sans que vous ayez à vous justifier, vous pouvez changer d'avis ce qui n'aura aucune incidence sur votre prise en charge.

Le matin de votre admission dans l'unité de chirurgie ambulatoire, il vous sera demandé de noter votre douleur grâce à une échelle numérique. L'intervention chirurgicale (cholécystectomie) se déroulera selon les habitudes du service. A la fin de l'intervention, l'anesthésiste réalisera la procédure de votre groupe. Afin de ne pas influencer sur votre évaluation de la douleur, vous ne connaîtrez pas le type de procédure réalisée.

Avant votre sortie, il vous sera demandé de compléter un questionnaire sur la douleur et une échelle numérique. Il vous sera aussi remis un cahier comportant des échelles numériques à compléter pendant 6 jours, le matin et le soir.

Vous verrez en consultation à 7 jours le chirurgien et lui remettrez le carnet complété. A 30 jours, vous verrez le chirurgien qui vous fera de nouveau remplir le questionnaire spécifique de la douleur, une échelle numérique et un questionnaire de satisfaction.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Les bénéfices attendus pour vous ainsi que pour les autres patients futurs sont :

- La réduction de la douleur post-opératoire
- La réduction de la consommation en antalgiques.

Quels sont les risques éventuels ?

- Concernant l'intervention chirurgicale, il n'y a pas de risque supplémentaire lié à l'étude.
- Les examens d'imagerie ne présentent pas de danger particulier si ce n'est les risques liés à la faible irradiation provoquée par les examens d'imagerie (scanner).
- La procédure réalisée ne présente pas de danger particulier.

Quelle est la conduite à tenir en cas de fièvre >38,5°C et/ou de douleurs abdominales à domicile ?

Lorsque vous serez chez vous, il faudra surveiller votre température avec un thermomètre (une ordonnance pourra vous être prescrite) en particulier si vous avez l'impression d'avoir de la fièvre (chaud ou froid) ou des tremblements.

Si vous ne vous sentez pas bien, que votre température est > à 38,5°C ou que vous avez des douleurs abdominales, il faut appeler votre chirurgien. Quelle que soit l'heure de la journée ou le jour de la semaine, il y aura toujours un chirurgien de garde qui sera au courant de ce protocole.

Il est impératif que vous alliez aux Urgences (les personnes des urgences sont également au courant de ce protocole) pour vous faire faire une prise de sang et éventuellement d'autres examens. L'objectif de ce bilan sera de dépister une complication postopératoire.

Dans tous les cas, il faudra signaler à votre chirurgien au cours des consultations de contrôle si vous avez eu de la fièvre et si vous êtes allés aux urgences.

Effets indésirables

En cas d'effet indésirable, après votre hospitalisation, vous devez en avvertir le médecin responsable de l'étude qui vous examinera dans les plus brefs délais. Votre médecin traitant sera également averti de votre inclusion dans cette étude.

Votre durée de participation à l'étude

Votre durée de participation est de 4 semaines maximum.

Exploitation des données et confidentialité

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Le traitement informatisé des données nominatives est conforme aux dispositions de la loi « n° 2004-801 du 6 août 2004 » relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi « n° 78-17 du 6 janvier 1978 » relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ».

Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires habilités. En participant à ce protocole, vous reconnaissez ne pas pouvoir prétendre à réclamer un bénéfice financier d'une quelconque découverte faite au décours de cette recherche.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU d'Amiens vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro d'identification dans l'étude et la première lettre de votre nom et la première de votre prénom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité. »

« Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la santé publique ».

A l'issue de la recherche, vous serez informé de ces résultats globaux. Les résultats de cette étude seront utilisés sans que votre identité n'apparaisse et aucune publication scientifique résultant de l'étude ne mentionnera votre identité. De plus, toute connaissance médicale nouvelle qui pourrait survenir et de nature à remettre en question votre participation vous sera communiquée

Indemnités

Les frais liés à l'étude sont à la charge du promoteur. Aucune indemnité en compensation des contraintes subies ne vous sera versée.

Respect de la loi relative aux recherches biomédicales et bonnes pratiques cliniques des essais

Cette étude dont le CHU d'Amiens a accepté d'être le promoteur respecte les bonnes pratiques cliniques définies par le Ministère de la Santé. Le CHU d'Amiens, promoteur, a notamment souscrit un contrat d'assurance pour l'étude conformément à la loi, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant. Vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale.

Vous pouvez consulter ce contrat à la Direction de la Recherche du CHU d'Amiens. L'étude a été soumise à l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-ouest I. Il s'agit d'une instance qui vérifie la qualité éthique et scientifique des recherches biomédicales.

Nous vous remercions de votre coopération. Vous pouvez à tout moment demander des informations au Dr, au n° de téléphone suivant :

Votre participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser d'y participer ou de vous en retirer en tout temps. Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice et vous bénéficierez de la prise en charge adaptée à votre cas.

L'investigateur :	
Nom :	Date :
Prénom :	Signature :

Annexe 6: Formulaire de consentement destiné au patient participant à la recherche

Formulaire de consentement destiné à la personne participant à la recherche

Titre de la recherche biomédicale : «Etude prospective, bicentrique, randomisée, en intention de traiter, en groupes parallèles évaluant l'intérêt de l'Instillation de solution saline intrapéritonéale (INSI) versus l'instillation de ropivacaïne (naropéine®) sur le site opératoire versus les manœuvres de recrutement pulmonaire (PVM) dans la prise en charge des douleurs après cholécystectomie par cœlioscopie prise en charge en ambulatoire ».

Investigateur coordinateur :

Professeur Jean-Marc Régimbeau
Service de Chirurgie Digestive
CHU - Hôpital Nord Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00 – Fax : 03.22.66.86.80

Promoteur :

CHU – Hôpital Amiens
Place Victor Pauchet
80054 AMIENS CEDEX 1
Tel : 03.22.66.83.00

Avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest I : à la date du.....

Enregistrement à l'Autorité Compétente sous le numéro :

Assurance : Contrat n°

« Le Professeur / Docteur (Nom)..... (Prénom),
médecin investigateur m'a proposé de participer à la recherche intitulée
« **Etude prospective, bicentrique, randomisée, en intention de traiter, en groupes parallèles évaluant l'intérêt de l'Instillation de solution saline intrapéritonéale (INSI) versus l'instillation de naropéine sur le site opératoire versus les manœuvres de recrutement pulmonaire (PVM) dans la prise en charge des douleurs après cholécystectomie par cœlioscopie prise en charge en ambulatoire** »

Cette étude est conforme avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales.

« Des informations orales et écrites m'ont été données. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées. J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement. »

« Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur qui me proposera, si besoin, une autre prise en charge. J'ai compris que je pouvais refuser de participer sans conséquence pour moi et que je pourrai retirer mon

consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence en foi de quoi j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche. Mon consentement ne décharge pas l'investigateur et le promoteur de leurs responsabilités à mon égard. »

« J'atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. »
Le Comité de Protection des personnes du Nord-Ouest I a émis un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche le et l'Autorité compétente a donné son autorisation le

« Mon droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Libertés » peut s'exercer à tout moment auprès des responsables de l'étude. Les données de santé à caractère personnel peuvent m'être communiquées, selon mon choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que je désignerai à cet effet, dans le respect des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la Santé Publique et suivants ».

« Je peux à tout moment obtenir des informations complémentaires auprès du Dr....., (Tél. :) ».

« Je sais que le coordinateur de cette étude est le Professeur Regimbeau, à Amiens ».

« Je ne peux pas prétendre à réclamer un bénéfice financier d'une quelconque découverte effectuée au cours de cette recherche ».

« L'Hôpital Universitaire d'Amiens, promoteur de cet essai, a contracté une assurance conformément à la loi, toutes les données et informations qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Promoteur, le Professeur Jean-Marc Regimbeau et éventuellement par un représentant des Autorités de Santé ».

« J'avertirai le médecin si je souffre d'un quelconque symptôme imprévu (fièvre, jaunisse, douleurs abdominales) ».

« Je donne mon accord pour participer à cette étude »

Ma signature atteste que j'ai clairement compris les renseignements concernant ma participation à ce projet de recherche.

L'investigateur :	Personne donnant le consentement :
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Date :	Date :
Signature :	Signature précédée de la mention manuscrite « Lu, compris et approuvé »:

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont l'un doit être gardé 15 ans par l'investigateur, le second est remis à la personne donnant son consentement, et le troisième au promoteur. Aucune correction ne peut être effectuée dès lors que le consentement a été remis au/à la patient/personne.



ETUDE VSD
Evaluation de la prise en charge de la douleur après
cholécystectomie par laparoscopie en ambulatoire

Cahier de suivi

Numéro d'inclusion :

Étiquette patient

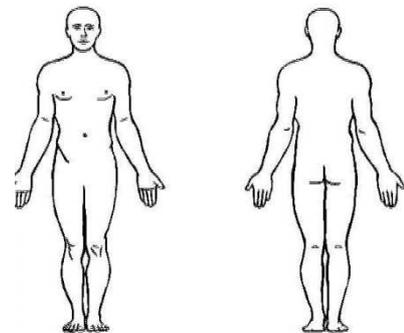
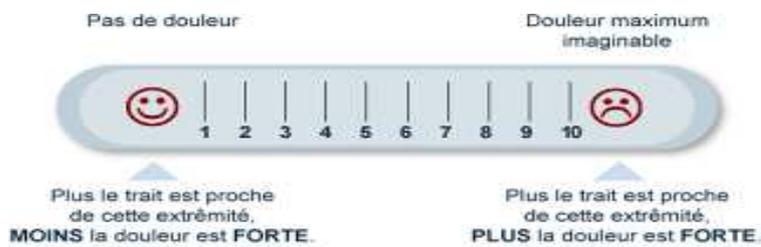
HOPITAL :

A remplir le jour de l'intervention chirurgicale : J0

SOIR

Ressentez- vous des douleurs ?

Si oui, cotez la avec l'échelle numérique de douleur ci-dessous et entourez la ou les zones douloureuses sur le schéma ci-joint.



Avez-vous pris des antidouleurs ?

OUI

NON

Si oui ? Lesquels ?

Nom du médicament :
Nom du médicament :
Nom du médicament :

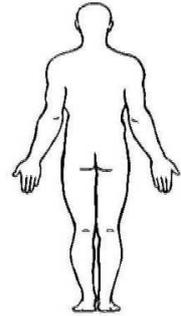
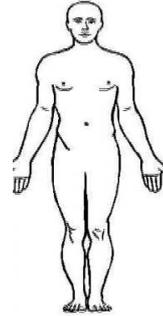
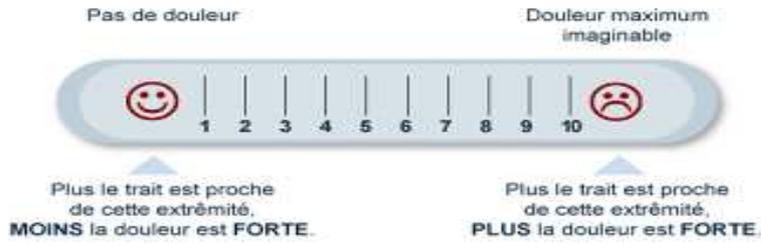
Nombres :
Nombres :
Nombres :

A remplir le lendemain de l'intervention chirurgicale : J1

MATIN

Ressentez- vous des douleurs ?

Si oui, cotez la avec l'échelle numérique de douleur ci-dessous et entourez la ou les zones douloureuses sur le schéma ci-joint.



Avez-vous pris des antidouleurs ?

OUI

NON

Si oui ? Lesquels ?

Nom du médicament :

Nom du médicament :

Nom du médicament :

Nombres :

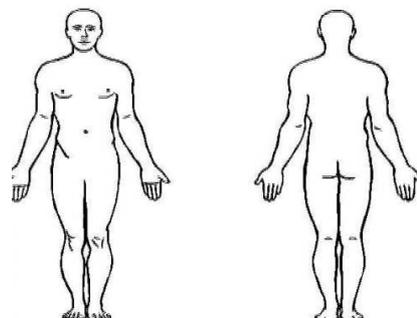
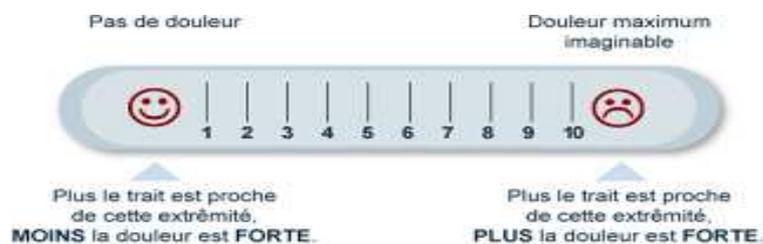
Nombres :

Nombres :

SOIR

Ressentez- vous des douleurs ?

Si oui, cotez la avec l'échelle numérique de douleur ci-dessous et entourez la ou les zones douloureuses sur le schéma ci-joint.



Avez-vous pris des antidouleurs ?

OUI

NON

Si oui ? Lesquels ?

Nom du médicament :

Nombres :

Nom du médicament :

Nombres :

Nom du médicament :

Nombres :

Au cours de la journée

Avez- vous consulté chez votre médecin traitant pour des douleurs ?

OUI

NON

Pour une autre raison ? Si oui laquelle ?

Avez- vous consulté chez votre médecin traitant pour des douleurs ?

OUI

NON

Pour une autre raison ? Si oui laquelle ?

Ce questionnaire est à remplir par le patient dans le cahier de suivi tous les jours, jusqu'au sixième jour postopératoire.



ETUDE VSD
Evaluation de la prise en charge de la douleur après cholécystectomie
par laparoscopie en ambulatoire

Cahier médical

Numéro d'inclusion :

Etiquette patient

HOPITAL :

Consultation préopératoire

Antécédents médicaux:

Antécédents chirurgicaux:

Allergies :

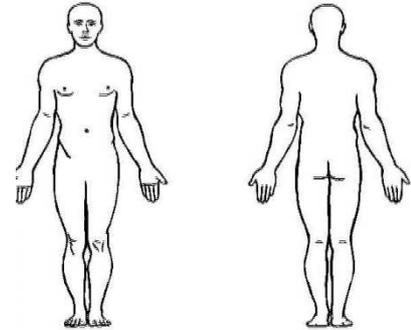
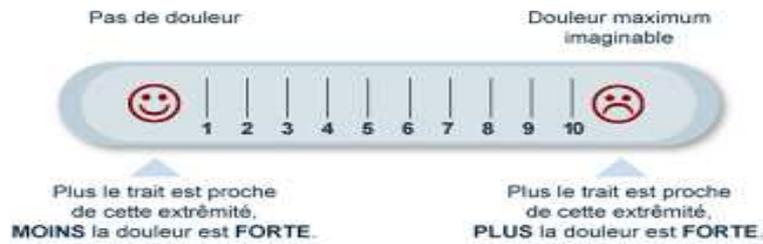
Avez- vous des douleurs chroniques ? Si oui quel(s) en est la localisation ?

Prenez- vous des traitements antalgiques au long cours ? Si oui lesquelles ? (nom(s) et posologie(s))

Le jour de l'intervention en préopératoire

Ressentez-vous des douleurs ?

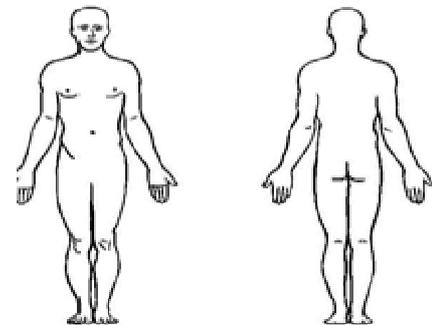
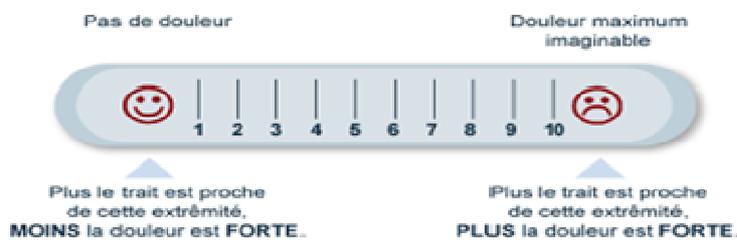
Si oui, cotez la avec l'échelle numérique de douleur ci-dessous et entourez la ou les zones douloureuses sur le schéma ci-joint.



Le jour de l'intervention à la sortie du service d'ambulatoire

Ressentez-vous des douleurs ?

Si oui, cotez la avec l'échelle numérique de douleur ci-dessous et entourez la ou les zones douloureuses sur le schéma ci-joint.



Quels antalgiques a reçu le patients ? (nom(s) et posologie(s))

QUESTIONNAIRE CONCIS SUR LES DOULEURS (BPI)

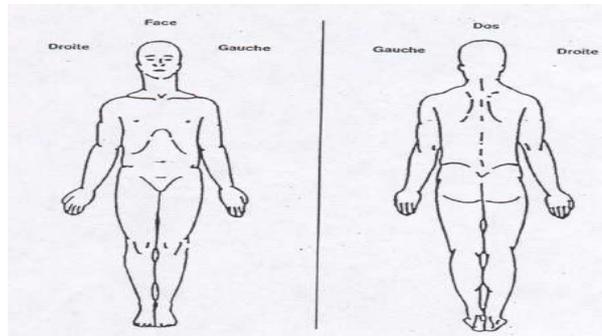
1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents) : au **cours des huit derniers jours** avez-vous ressenti **d'autres** douleurs que ce type de douleurs « familières » ?

Oui

Non

Si vous avez répondu « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes. Merci de votre participation.

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus Intense que vous puissiez imaginer		

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus intense que vous puissiez imaginer		

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus intense que vous puissiez imaginer		

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus intense que vous puissiez imaginer		

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration									Amélioration complète	

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

B) Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

C) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

F) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

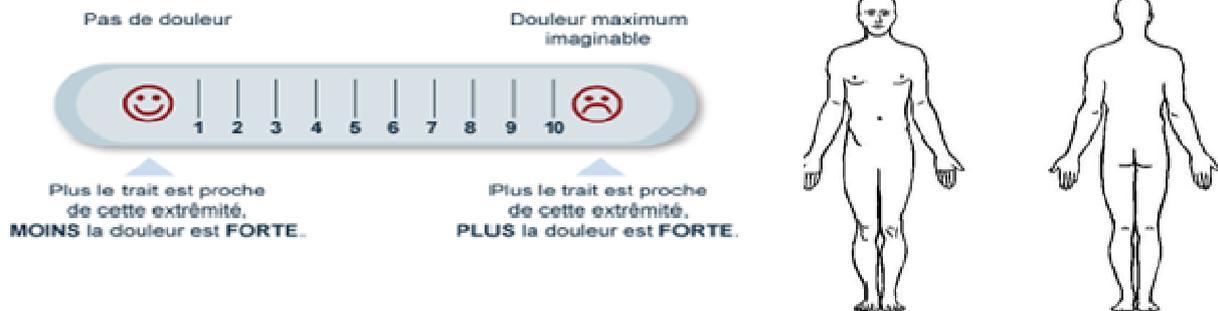
G) Goût de vivre

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

Consultation à J7

Ressentez-vous des douleurs ?

Si oui, cotez la avec l'échelle numérique de douleur ci-dessous et entourez la ou les zones douloureuses sur le schéma ci-joint.



Quels antalgiques a reçu le patients ? (nom(s) et posologie(s))

QUESTIONNAIRE CONCIS SUR LES DOULEURS (BPI)

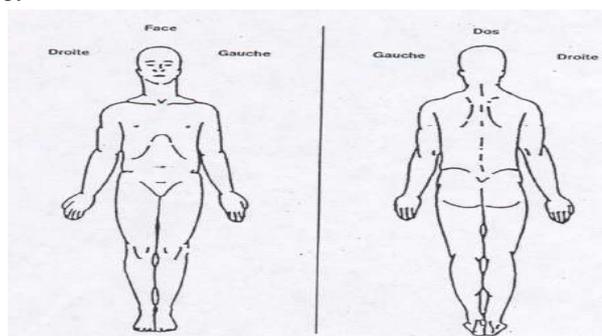
1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents) : au **cours des huit derniers jours** avez-vous senti **d'autres** douleurs que ce type de douleurs « familières » ?

Oui

Non

Si vous avez répondu « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes. Merci de votre participation.

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus Intense que vous puissiez imaginer		

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus Intense que vous puissiez imaginer		

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus Intense que vous puissiez imaginer		

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus Intense que vous puissiez imaginer		

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration								Amélioration complète		

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas								Gêne complètement		

B) Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

C) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

F) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

G) Goût de vivre

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

Consultation à J30

Ressentez-vous des douleurs ?

Si oui, cotez la avec l'échelle numérique de douleur ci-dessous et entourez la ou les zones douloureuses sur le schéma ci-joint.



Quels antalgiques a reçu le patients ? (nom(s) et posologie(s))

QUESTIONNAIRE CONCIS SUR LES DOULEURS (BPI)

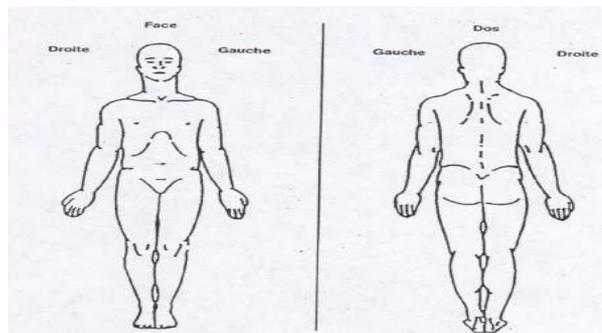
1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents) : au **cours des huit derniers jours** avez-vous senti **d'autres** douleurs que ce type de douleurs « familières » ?

Oui

Non

Si vous avez répondu « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes. Merci de votre participation.

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus intense que vous puissiez imaginer		

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus intense que vous puissiez imaginer		

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus intense que vous puissiez imaginer		

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la plus intense que vous puissiez imaginer		

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration								Amélioration complète		

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas								Gêne complètement		

B) Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

C) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

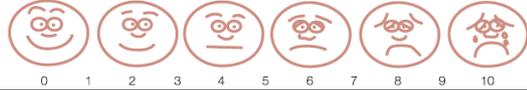
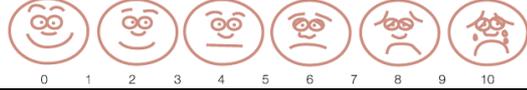
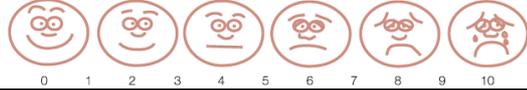
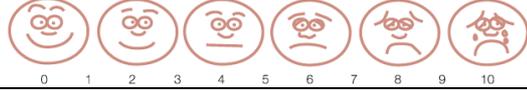
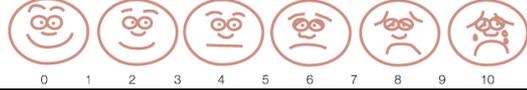
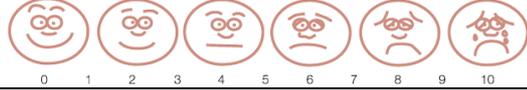
F) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

G) Goût de vivre

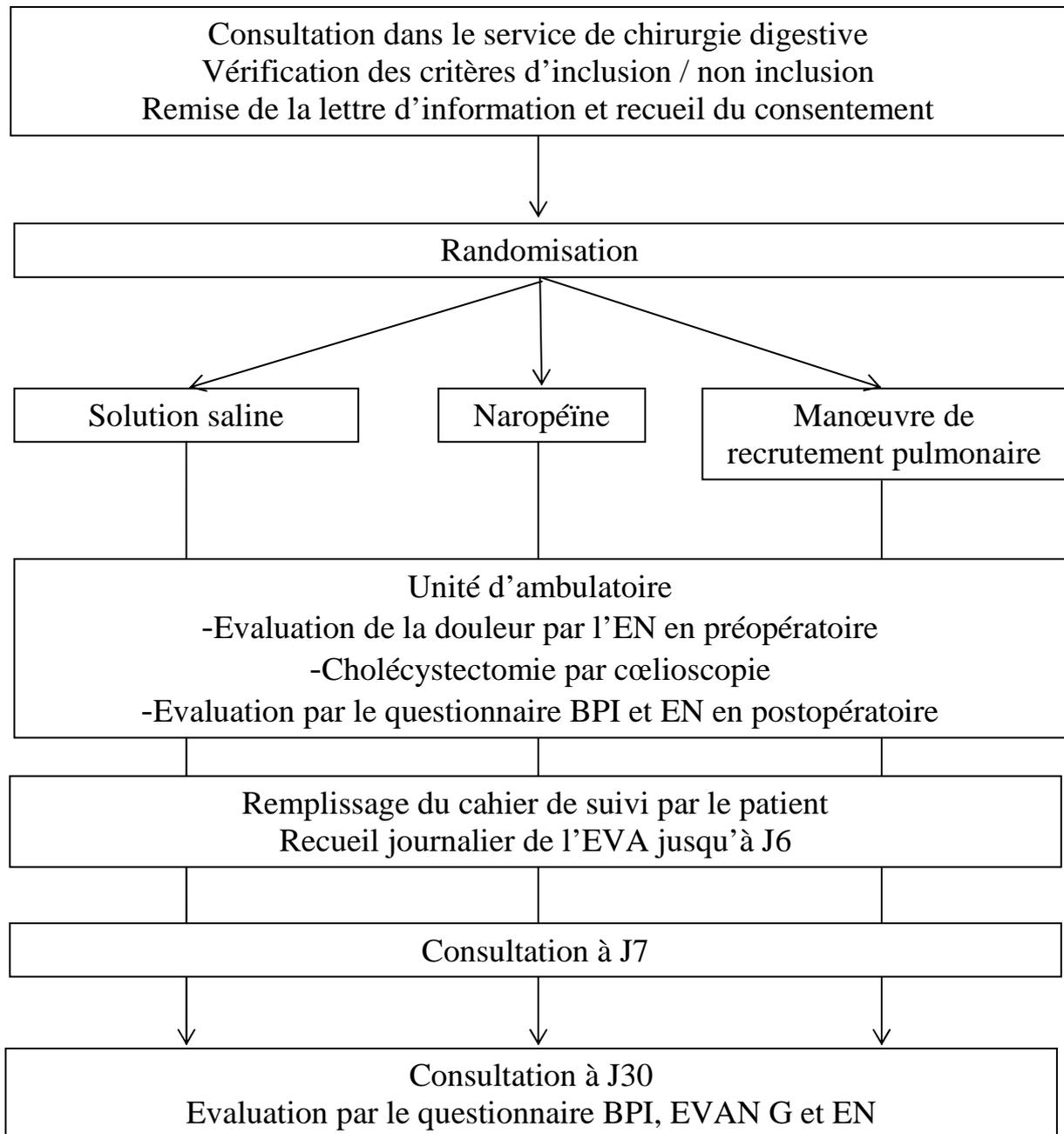
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas									Gêne complètement	

Questionnaire de satisfaction EVAN G

Avant l'opération, lors des visites avec l'anesthésiste:	<i>Mieux que je ne m'y attendais</i>	<i>Comme je m'y attendais</i>	<i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i>
1) J'ai reçu de l'information sur ce qui allait se passer			
2) J'ai pu poser les questions que je voulais			
3) Je me suis senti rassuré, détendu, mis en confiance			
Avant l'opération, lors des visites avec le chirurgien :	<i>Mieux que je ne m'y attendais</i>	<i>Comme je m'y attendais</i>	<i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i>
4) J'ai reçu de l'information sur ce qui allait se passer			
5) Je me suis senti rassuré, détendu, mis en confiance			
6) Le chirurgien a été attentionné			
Des premières consultations jusqu'à la descente au bloc :	<i>Mieux que je ne m'y attendais</i>	<i>Comme je m'y attendais</i>	<i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i>
7) Mon intimité a été respectée			
A l'arrivée au bloc:	<i>Mieux que je ne m'y attendais</i>	<i>Comme je m'y attendais</i>	<i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i>
8) J'ai été gêné dans mon confort: froid, chaud, mal installé sur la table. . .			
9) Mon intimité a été respectée			
10) Les médecins ont été attentionnés			
En salle de réveil:	<i>Mieux que je ne m'y attendais</i>	<i>Comme je m'y attendais</i>	<i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i>
11) J'ai ressenti des sensations désagréables comme: soif, faim, nausées, vomissements, maux de tête			
12) J'ai été gêné dans mon confort: froid, chaud, mal installé dans le lit. . .			

13) J'ai eu mal	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
14) J'ai eu un réveil agréable	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
15) Les médecins et le personnel soignant ont été attentionnés	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
Depuis mon retour dans le service:	<p><i>Mieux que je ne m'y attendais</i> <i>Comme je m'y attendais</i> <i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i></p>
16) J'ai ressenti des sensations désagréables comme: soif, faim, nausées, vomissements, maux de tête	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
17) J'ai été gêné dans mon confort: froid, chaud, mal installé sur le lit. . .	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
18) J'ai eu des difficultés à effectuer les gestes de la vie quotidienne: communiquer, manger, se laver, aller aux toilettes. . .	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
19) J'ai eu mal	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
20) J'ai été soulagé de ma douleur	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
21) Les médecins ont été attentionnés	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
22) Le personnel soignant a été attentionné	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
23) Mon intimité a été respectée	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
Globalement, depuis la première consultation jusqu'à ce jour:	<p><i>Mieux que je ne m'y attendais</i> <i>Comme je m'y attendais</i> <i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i></p>
24) J'ai pu voir mon entourage (famille, amis)	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
Les délais d'attente m'ont paru anormalement élevés:	<p><i>Mieux que je ne m'y attendais</i> <i>Comme je m'y attendais</i> <i>Beaucoup moins que je m'y attendais</i></p>
25) Pour avoir un rendez-vous avec l'anesthésiste ou le chirurgien	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
26) Lors des consultations avant l'opération	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>

Annexe 8: Synopsis de l'étude



Résumé

Les études cliniques ont un impact de plus en plus important dans la pratique chirurgicale courante. C'est ce que l'on appelle l'« Evidence-Based Medicine ». L'ensemble des pratiques doit être évalué et chaque changement de pratique doit se faire dans le cadre d'études ou devant des preuves scientifiques établies.

La cholécystectomie en ambulatoire est l'une des interventions les plus pratiquées par les équipes de chirurgie digestive. L'un des principaux facteurs de risque d'échec est la douleur post-opératoire. L'étude de différents procédés permettant une diminution de la douleur post-opératoire s'intègre dans une politique globale d'amélioration de la prise en charge des patients et de réhabilitation améliorée.

L'objet de cette thèse est de décrire la naissance du projet d'étude visant à évaluer l'utilité de l'instillation de solution saline, de ropivacaïne (naropeine®) et des manœuvres de recrutement pulmonaire dans la prise en charge antalgique des patients opérés d'une cholécystectomie, l'élaboration du protocole, ainsi que l'ensemble des démarches administratives inhérentes à la mise en place d'une étude clinique.

La seconde partie de la thèse décrit le protocole finalisé. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée en 3 bras parallèles, bicentrique nécessitant l'inclusion de 144 patients.

En conclusion, la mise en place d'une étude prospective randomisée peut prendre plusieurs années entre l'idée initiale et la publication effective des résultats.

Mots-clés : cholécystectomie, instillation de solution saline, ropivacaïne, manœuvre de recrutement pulmonaire, étude randomisée, prospective, multicentrique.

Abstract

Clinical studies have an increasingly important impact in everyday surgical practice. This is what is called the "Evidence-Based Medicine". All practices should be evaluated and each modification has to be done as part of a study or following established scientific evidence. One-day cholecystectomy is one of the most practiced by the digestive surgery teams. One of the main risk factors of failure is postoperative pain. The study of different methods to decrease postoperative pain is part of an overall policy to improve the care of patients and improve rehabilitation.

The purpose of this thesis is to describe the birth of the study to evaluate the usefulness of the instillation of saline infusion, naropein® and pulmonary recruitment maneuver in the management of post-operative pain after cholecystectomy, the protocol development and all administrative procedures inherent in the implementation of a clinical study.

The second part of the thesis describes the finalised protocol. This is a prospective, randomized, three parallel arm, bicentric study requiring the inclusion of 144 patients.

As conclusion, the establishment of a prospective randomized study may require several years from the original idea to the actual publication of the results.

Keywords: cholecystectomy, instillation of saline infusion, ropivacaïne and lung recruitment maneuvers, randomized clinical trials, prospective, multicenter.