



HAL
open science

ROMANCE : ropivacaïne cicatricielle versus morphine péridurale dans l'analgésie après césarienne en cours de travail

Thomas Descarpentries

► **To cite this version:**

Thomas Descarpentries. ROMANCE : ropivacaïne cicatricielle versus morphine péridurale dans l'analgésie après césarienne en cours de travail . Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01254714

HAL Id: dumas-01254714

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01254714>

Submitted on 12 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

ROMANCE

Ropivacaïne cicatricielle versus morphine péridurale dans l'analgésie après césarienne en cours de travail.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

DESCARPENTRIES Thomas

Né le 31/07/1983

A Bourgoin-Jallieu

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le : 02/10/2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur PAYEN Jean-François

Membres

Monsieur le Professeur ALBALADEJO Pierre

Madame le Docteur BERGERET Sabine, directrice de thèse

Madame le Docteur EQUY Véronique

Monsieur le Docteur BOUZAT Pierre

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

ROMANCE

Ropivacaïne cicatricielle versus morphine péridurale dans l'analgésie après césarienne en cours de travail.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

DESCARPENTRIES Thomas

Né le 31/07/1983

A Bourgoin-Jallieu

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le : 02/10/2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur PAYEN Jean-François

Membres

Monsieur le Professeur ALBALADEJO Pierre

Madame le Docteur BERGERET Sabine, directrice de thèse

Madame le Docteur EQUY Véronique

Monsieur le Docteur BOUZAT Pierre

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénérologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Département de veille sanitaire
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie

Mis à jour le 11 février 2014

PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
PU-PH	SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU	VILLA Alessandro	Neurosciences
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Mise à jour le 11 février 2014

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je remercie particulièrement le Professeur Payen, le Docteur Bergeret, ainsi que le Docteur Equy, pour m'avoir accordé votre confiance. Sans votre soutien, l'étude ROMANCE n'aurait pas vu le jour, et c'est une joie immense que d'être à l'origine de ce projet.

A Pauline Manhès, tu m'as guidé dans ce projet, ton énergie n'a dégal que ta motivation ! A Pauline Romegoux, Lucie Martinez, et Samia Belhannachi, pour votre participation dans le développement de ce projet. A Edith Schir, Catherine Portal, Claire Chapuis, Maxime Detavernier, merci pour votre aide et votre disponibilité.

A la fondation APICIL, les laboratoires Districlass et Baxter, ainsi qu'à la DRCI, un grand merci pour le soutien financier apporté à ce projet.

A toute l'équipe de la maternité (anesthésistes, IADES, obstétriciens, sages-femmes, auxiliaires de puériculture, ASHÍ). Merci pour ce super stage et cette année de gardes. C'est peut-être à cause de vous si j'aime autant la maternité ? Je suis ravi de poursuivre l'aventure près de chez vous, et de pouvoir ainsi suivre l'étude ROMANCE.

A toute l'équipe de pédiatrie, merci pour votre accueil, et pour m'avoir fait découvrir et aimer cette spécialité si particulière. C'est un formidable challenge de débiter ma carrière en pédiatrie, et un réel plaisir que cela soit à vos côtés !

A tous les anesthésistes-réanimateurs, IADES, infirmier(e)s, et aides-soignant(e)s, qui m'ont appris ce beau métier...sous tous ses aspects !

A ceux qui m'ont appris à faire simple (une ampoule de chaque), ceux qui m'ont appris à faire compliqué, ceux qui m'ont appris à être anxieux (à tort ou à raison), ceux qui m'ont appris la zénitude (« Et alors quoi il a 5 de tension, ben si on l'avait pas prise on l'aurai pas su ! »), ceux qui m'ont appris l'ALR, qu'elle soit minutieuse ou plus pragmatique (« Abondance de mitraille compense l'imprécision du tir »). Ceux qui m'ont appris à intuber

(« Ça fait glou-glou, c'est normal ? »), à équiper (« J'ai un retour d'air et le respi sonne, je suis trop médianí non ? »), à écrire les constantes (« Les tensions en VERT, c'est quand même pas sorcier ? »), à endormir les enfants (« Non non, ça ne marche pas à la maison »), à (tenter de) réanimer un ACR, à ne pas réanimer d'autres ACR, à m'aplatir ou au contraire à m'opposer à nos meilleurs amis/ennemis chirurgiens, mais surtout à ceux qui m'ont montré qu'on pouvait s'entendre. Bien sûr, un grand merci à ceux qui m'ont appris à faire du bon café à partir du mauvais café de l'hôpital, bien qu'avec le développement des automates Nespresso et autres Senseo, cet aspect de la spécialité semble tomber en désuétude!

A mes co-internes adorés : Evodie et Laetitia, *forever* mes mamans. Mes co-internes de RPC Ratatouille, Pocahontas, PHM, Akilounet. Mes co-internes de réa Chambé, Lucie et Caroline, quel hiver de malades !!! La bande des pédiatres : Antoine, Cyril, Gaëlle, Marie et Marion. Et bien sûr mes co-internes d'anesthésie, Sylvain, Tibo, Marion et Delphine.

A tous les autres internes d'anesthésie, ou de chirurgie, que j'ai côtoyés durant ces 5 (+1) années. Pour tous ces moments partagés à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit!

A ma femme Marion, tu es l'ange de ma vie, et tu m'as donné les deux plus belles Louise et Margot du monde !

A mes parents et ma sœur, qui m'ont aidé à me construire, et toujours soutenu dans mes projets, même quand ils paraissaient un peu fous.

A mes 4 grands parents que j'adore, j'espère pouvoir venir vous voir plus souvent, grâce à un temps de travail enfin encadré par la loi.

A toute ma famille, quelle soit native ou par alliance, je vous aime.

A mes amis, Ben et Arthur, les compères de toujours, et puis toute la clique drômoise, au moins de cò ur : Nans, Sophie, Fabouse, Anouck, Lya et François, les sisters Mamalet, Olé, Rémi et Aurélie, Sam et Julien.

A vos enfants, présents ou à venir !

SOMMAIRE

Remerciements	6
Liste des abréviations	10
Résumé	11
1. Introduction	12
2. Justification scientifique et description générale	12
2.1. La césarienne et ses conséquences	12
2.2. L'analgésie après césarienne	13
2.3. Problématique concernant l'analgésie après césarienne en cours de travail	18
3. Matériel et méthodes	19
3.1. Objectifs de la recherche	19
3.2. Critères de jugement	20
3.3. Conception de la recherche	21
3.4. Modalités de recrutement	21
3.5. Critères d'éligibilité	23
3.6. Méthode pour la randomisation	24
3.7. Traitements de la recherche	24
3.8. Recueil des données	29

3.9. Circuit des produits	32
3.10. Aspects statistiques	34
3.11. Considérations réglementaires	35
4. Résultats	37
5. Discussion	38
5.1. Modalités de recrutement	38
5.2. Rapport bénéfice/risque	38
5.3. Retombées attendues de l'étude	39
6. Conclusion	40
7. Références bibliographiques	42
Annexes	46
Serment d'Hippocrate	59

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- **ARC** : Attaché de Recherche Clinique
- **BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques
- **CCTIRS** : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
- **CIC** : Centre d'Investigation Clinique
- **CNIL** : Commission Nationale Informatique et Liberté
- **CPP** : Comité de Protection des Personnes
- **CRF** : Case Report Form = cahier d'observation
- **CSP** : Code de la Santé Publique
- **EVA** : Echelle Visuelle Analogique pour évaluation de la douleur
- **EN** : Echelle Numérique pour évaluation de la douleur
- **INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
- **RCP** : Résumé des caractéristiques Produit
- **SSPI** : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle
- **TAP bloc** : bloc sensitif dans le Plan du muscle Transverse Abdominal
- **MAR** : Médecin Anesthésiste-Réanimateur

RESUME

Introduction : La césarienne est une intervention chirurgicale courante et douloureuse. L'analgésie post-césarienne peut être optimisée en termes d'efficacité et de tolérance. L'utilisation de cathéters péricicatriciels permettant l'administration continue d'anesthésiques locaux pourrait être une alternative intéressante. L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'équivalence de l'analgésie fournie par l'administration péricicatricielle continue d'anesthésiques locaux comparée à l'injection péri-durale de morphine, dans le cadre des césariennes non programmées, qui représentent 60 % des césariennes.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'un essai thérapeutique de non infériorité, mono centré, prospectif, randomisé, en double aveugle, de phase III. 110 patientes ayant une césarienne réalisée en cours de travail, sous anesthésie péri-durale seront réparties en deux groupes : bolus de morphine péri-durale ou infiltration continue de ropivacaïne dans un cathéter cicatriciel, dans les deux cas contre placebo. Le critère principal est l'EVA de mobilisation à H 24. Les effets indésirables seront relevés pendant toute la durée du traitement, et la satisfaction maternelle évaluée à H 48. D'éventuelles douleurs résiduelles seront également recherchées 3 mois après la césarienne.

Résultats : Cet essai thérapeutique a reçu les autorisations administratives: CPP Sud-Est V et ANSM. La première inclusion de patiente est prévue en Novembre 2014.

Discussion : L'infiltration cicatricielle continue, après les césariennes en cours de travail, comparée à la morphine péri-durale (technique d'analgésie de référence dans ce contexte), pourrait apporter un effet antalgique au moins équivalent, plus prolongé et avec moins d'effets indésirables. Cela pourrait modifier les pratiques, selon la portée de l'étude. Le surcoût engendré par l'utilisation de cette technique doit être évalué dans une étude de type « coût-efficacité ».

Mots clés : césarienne, analgésie, infiltration cicatricielle continue, réhabilitation.

1. INTRODUCTION

En France, 20 % des naissances ont lieu par césarienne, parmi lesquelles plus de la moitié ne sont pas programmées. Les jeunes mères doivent établir une relation avec leur enfant, dans ce contexte post-opératoire douloureux, qui rend leur réhabilitation plus difficile. La technique d'analgésie de référence lorsque la césarienne est réalisée en urgence est l'administration de morphine dans l'espace péridural, associée à la prescription d'analgésiques de palier I. Cette technique, bien qu'efficace, a une durée d'action limitée, et entraîne de fréquents effets indésirables. Les techniques d'analgésie multimodales ont fortement progressé ces dernières années, et des alternatives voient le jour. Parmi elles, l'utilisation de cathéters permettant l'administration cicatricielle continue d'anesthésiques locaux semble intéressante. Si cette technique procure une analgésie équivalente à la morphine péridurale, sans effets indésirables propres, alors sa pertinence dans l'analgésie après césarienne est peut être actuellement sous-estimée.

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

2.1. La césarienne et ses conséquences

La césarienne est une des opérations les plus répandues dans le monde. Elle représente selon l'INSEE en moyenne 20 % des naissances en France, soit plus de 161 000 césariennes réalisées annuellement (1). La moitié de ces césariennes est réalisée de manière inopinée, en cours de travail. La césarienne engendre une douleur post-opératoire intense durant 48 heures (2), dont l'intensité est progressivement décroissante en quelques jours. Cette douleur revêt deux composantes : une composante somatique directement liée à l'incision, et une composante viscérale en rapport avec les contractions utérines. Une troisième composante psychologique, est à prendre en compte dans ce contexte particulier de la naissance.

Cette douleur a des conséquences bien visibles sur la période post-opératoire immédiate. Elle provoque une gêne à la mobilisation qui freine la réhabilitation précoce (donc majoration des durées de séjour avec surcoût pour la société, et à titre individuel inconfort lié à l'hospitalisation et augmentation du risque thromboembolique). La gêne à la mobilisation empêche aussi les soins prodigués au nouveau-né et par conséquent l'établissement de la relation mère-enfant et de l'allaitement s'il est souhaité (3). D'autres conséquences moins visibles s'inscrivent dans la durée : une étude parue dans *Pain* (4), portant sur 1288 patientes, a démontré qu'une forte douleur ressentie durant les 36 heures suivant la naissance (qu'elle soit par voie basse ou césarienne), avait un impact direct sur le taux de douleurs chroniques résiduelles à 2 mois, ainsi que sur le nombre de dépressions du post-partum. Cet impact était notable dès lors que les EVA augmentaient d'un point.

2.2. L'analgésie après césarienne

Dans le contexte de la césarienne, l'analgésie post-opératoire idéale doit donc être efficace, avec le moins d'effets indésirables possibles, afin de faciliter une réhabilitation maternelle et une relation mère-enfant précoce et de qualité. L'analgésie se fait dans le cadre d'une approche multimodale associant en priorité des morphiniques en périmédullaire ou en systémique à des antalgiques de palier I comme le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Plus récemment, l'utilisation d'anesthésiques locaux, que ce soit en injection cicatricielle unique, en infiltration cicatricielle continue, ou bien dans des blocs de paroi (TAP bloc) s'est développée. Elle pourrait trouver sa place dans une stratégie multimodale ne faisant pas appel aux morphiniques afin d'éviter leurs effets indésirables : nausées/vomissements, prurit, sédation, retard à la reprise du transit et à l'ablation de la sonde urinaire, dépression respiratoire, et enfin majoration de l'hyperalgésie, par le biais d'une sensibilisation centrale.

Après une césarienne, de nombreuses techniques d'analgésie sont donc envisageables. Le choix dépend du contexte de la césarienne (urgente ou programmée), de la technique d'anesthésie (rachianesthésie, péridurale, anesthésie générale), et des habitudes de chaque centre.

2.2.1. Place des antalgiques de palier I

Les antalgiques de palier I sont largement prescrits dans cette indication, notamment le paracétamol et les AINS (administrés par voie IM, IV, ou per os). Les AINS jouent un rôle fondamental (5, 6, 7) grâce à leur action sur la composante viscérale de la douleur, liée notamment aux contractions utérines douloureuses, physiologiques en post-partum (tranchées).

Siddik et al. (5) ont évalué l'impact de l'utilisation de paracétamol, de diclofénac et de l'association de ces deux molécules, comparé à un placebo après césarienne. 80 patientes ont été randomisées, et recevaient également une analgésie par PCA de morphine. L'association paracétamol et AINS permettait dans leur étude les meilleurs niveaux d'analgésie, avec une épargne morphinique importante (28.3 mg de morphine sur les 24 premières heures, contre 66.7 mg dans le groupe placebo ; $p < 0.05$). Le paracétamol utilisé seul permettait une diminution modérée et non significative des EVA, tandis que les AINS utilisés seuls permettaient une épargne morphinique significative.

Au vu de ces résultats et de l'excellente tolérance du paracétamol, il apparaît donc qu'il faille utiliser systématiquement l'association paracétamol et AINS, lorsque cela est possible. Les antalgiques de palier I ne restent cependant que des adjuvants, et sont insuffisants à assurer seuls l'analgésie après la césarienne (8).

2.2.2. Morphine intrathécale

Cette technique est utilisée lors des césariennes réalisées sous rachianesthésie. Son efficacité est excellente durant 24 heures, au prix d'effets indésirables fréquents et dose-dépendants (9), au premier rang desquels figure le prurit (*number needed to harm* : 2.6). Le risque de dépression respiratoire est lui aussi dose-dépendant, majoré pour des doses supérieures à 0.2 mg, chez les patientes obèses notamment. La dose de 0.1 mg présente le meilleur rapport entre efficacité et effets indésirables (2, 9).

2.2.3. Morphine péridurale

L'injection de morphine péridurale est le mode d'analgésie le plus utilisé lors des césariennes réalisées sous anesthésie péridurale (2). Son administration en bolus unique permet une ablation rapide (dès la SSPI) du cathéter de péridurale, et procure une analgésie de qualité pour 24 heures. Cette technique est cependant génératrice d'effets indésirables gênants et fréquents. Dans une étude rétrospective portant sur 4880 patientes ayant reçu de 2 à 5 mg de morphine péridurale après une césarienne, Fuller (10) rapportait en 1990 une incidence de 60 % de prurit, et de 40 % de nausées/vomissements. Les doses de morphine péridurale inférieures à 3 mg ne semblaient pas majorer le risque de dépression respiratoire. Une étude (11) de type dose-réponse, plus récente, a montré une amélioration de l'analgésie procurée en fonction de la dose de morphine utilisée, avec cependant un effet plafond au-delà de 3.75 mg. Contrairement à Fuller, aucune dose-dépendance des effets indésirables n'a été mise en évidence, peut-être du fait d'un manque de puissance.

Au vu de ces éléments, une dose de 2 à 3 mg de morphine péridurale en bolus unique semble le meilleur compromis entre efficacité et tolérance.

2.2.4. Morphine par voie générale

Elle est classiquement réservée aux césariennes sous anesthésie générale, qui ne peuvent pas bénéficier des techniques d'analgésie périmédullaire. La PCA, dans ce contexte, apporte la meilleure satisfaction maternelle, malgré (et peut-être grâce à) des doses utilisées plus importantes qu'avec d'autres voies d'administration (12). Son utilisation s'accompagne de scores de sédation plus élevés. Le développement des techniques d'infiltration cicatricielle et des TAP bloc échoguidés tend à diminuer le recours à la PCA de première intention. Des doses de morphine orale, en analgésie de secours, peuvent alors être proposées.

2.2.5. Injection unique d'anesthésiques locaux

Les infiltrations de paroi par des anesthésiques locaux en injection unique ont démontré leur efficacité (13), mais la durée d'analgésie procurée (de moins de 12 heures) limite leur pertinence clinique.

2.2.6. TAP bloc

Le TAP bloc bilatéral procure une analgésie de bonne qualité après césarienne, lorsqu'il est inclus dans une stratégie multimodale (14), permettant une réduction des doses de morphine utilisées. Cependant plusieurs études ont échoué à démontrer sa supériorité comparé à la morphine intrathécale, ainsi que son inutilité en association de celle-ci. Une méta analyse (15) suggère que son efficacité serait supérieure aux techniques d'infiltration (même continues), tandis qu'une étude récente ne retrouve pas de différence dans l'analgésie procurée par TAP bloc, comparée à celle fournie par une infiltration cicatricielle continue d'anesthésiques locaux (16). Cette dernière étude a été interrompue prématurément du fait de la survenue d'une crise convulsive généralisée au décours de la réalisation du TAP bloc. Une autre équipe rapporte tout récemment deux cas de convulsions généralisées nécessitant un traitement par intralipides (17). Ces données récentes incitent à la prudence, et démontrent

que ce bloc à gros volume bilatéral n'est pas dénué de risque, dans un contexte où le seuil épileptogène est potentiellement abaissé.

Un autre désavantage en pratique clinique est que le TAP bloc est chronophage pour l'équipe anesthésique de garde. Sa réalisation systématique après les césariennes réalisées en urgence ne semble pas plausible.

2.2.7. Infiltration cicatricielle continue

L'infiltration continue cicatricielle d'anesthésiques locaux via un cathéter permet de réduire la consommation de morphiniques après césarienne versus placebo (18, 19, 20). Les mécanismes d'action supposés de cette infiltration continue d'anesthésiques locaux sont (21) : un blocage de la transmission nociceptive au niveau de la cicatrice, une dilution des médiateurs inflammatoires, un effet anti-inflammatoire propre aux anesthésiques locaux, ou encore des propriétés vasomotrices (diminution de l'ischémie locale). Cette infiltration continue d'anesthésiques locaux agit sur la composante pariétale de la douleur, et permet également de réduire les douleurs viscérales (dont une part importante est une douleur projetée [allodynie] de la paroi).

Cette technique a une efficacité analgésique proche de l'injection continue d'anesthésiques locaux dans l'espace péri-dural, tout en étant beaucoup moins invasive (22) et plus facile à mettre en œuvre en post-partum en unité mère-enfant. Une infiltration continue d'anesthésiques locaux en péri-dural peut entraîner des hypotensions et des blocs moteurs, freins à la réhabilitation maternelle, et chronophages pour les équipes.

Seule une étude a comparé l'utilisation des cathéters péricatricsiels après césarienne, à l'injection de morphine dans l'espace péri-dural (23). Cette étude démontre une diminution significative de la douleur mesurée par EVA (Echelle Visuelle Analogique) durant les 72 premières heures post-opératoires. Par ailleurs, les effets indésirables liés aux morphiniques

sont significativement réduits dans le groupe cathéter cicatriciel. Une limite de cette étude est que les AINS n'étaient pas prescrits de manière systématique mais en analgésie de secours. On peut également noter que cette étude a été menée dans le cadre de césariennes programmées, qui ne représentent finalement qu'une petite partie des césariennes (40% dans notre centre).

2.3. Problématique concernant l'analgésie après césarienne en cours de travail

L'analgésie après les césariennes en cours de travail repose, lorsqu'un cathéter de péridural est en place, sur l'injection d'un bolus de morphine péridurale, associé à une analgésie multimodale. Nous avons vu précédemment les limites de cette technique d'analgésie : son efficacité limitée aux 24 premières heures, ainsi que ses effets indésirables entravant la réhabilitation maternelle.

Les alternatives ont toutes leurs limites : PCA de morphine, TAP bloc, infiltration en injection unique. Il paraît intéressant d'étudier quelle pourrait être l'efficacité analgésique et la tolérance d'une infiltration continue cicatricielle dans ce contexte. Cette technique est en effet aisée à mettre en œuvre, et sa tolérance excellente.

On sait par ailleurs que la profondeur du bloc sensitif per opératoire influence la douleur après césarienne sous rachianesthésie (24). Pourtant, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'analgésie par infiltration cicatricielle continue après césarienne réalisée sous anesthésie péridurale, dont le bloc sensitif est moins complet que sous rachianesthésie.

Sur ces constats, le but de cette étude est de comparer, dans le cadre des césariennes non programmées réalisées sous anesthésie péridurale, l'efficacité analgésique d'une infiltration continue cicatricielle de ropivacaïne versus l'injection de morphine dans l'espace péridural.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Objectifs de la recherche

L'hypothèse est que l'analgésie par infiltration continue de ropivacaine via un cathéter cicatriciel permet d'obtenir une analgésie comparable à celle procurée durant 24 heures par l'injection unique de 2 mg de morphine dans l'espace péri-dural, cela dans le cadre d'une analgésie multimodale incluant la prise systématique de paracétamol et de kétoprofène.

3.1.1. Objectif principal

Obtenir une analgésie comparable entre les deux bras de traitement. La non infériorité du traitement expérimental est définie par l'absence de variation supérieure à 30% des scores d'EVA de mobilisation à H 24 (25).

3.1.2. Objectifs secondaires

- Montrer une réduction des effets secondaires liés à l'analgésie : prurit, nausées, vomissements, durée de sondage urinaire, et délai de reprise de transit intestinal (1ère selle).
- Rechercher des douleurs ou difficultés au retrait du cathéter cicatriciel.
- Comparer l'analgésie de repos fournie dans les 2 groupes à H2, H6, H12, H24, et H48.
- Comparer l'analgésie de mobilisation fournie dans les 2 groupes à H2, H6, H12, H48.
- Evaluer la satisfaction maternelle à H 48 sur l'analgésie procurée, le délai de mise au sein et le succès de la première tétée.
- Comparer la réhabilitation via les durées d'hospitalisation dans les deux groupes.
- Evaluer la douleur résiduelle à 3 mois.

3.2. Critères de jugement

3.2.1. Critère de jugement principal

Il s'agit de l'EVA de mobilisation à H24. La mobilisation est celle nécessaire pour passer de la position allongée à la position semi-assise. Les EVA seront relevées par les sages-femmes de l'unité mère-enfant et consignées dans le cahier d'observation.

3.2.2. Critères de jugement secondaires

- EVA de repos à H2, H6, H12, H24, H48
- EVA de mobilisation à H2, H6, H12, H48
- Présence de nausées, vomissements, prurit à H2, H6, H12, H24, H48
- Durée de sondage urinaire
- Délai de reprise de transit intestinal (première selle)
- Doses de morphiniques supplémentaires éventuellement reçues (titration morphine en SSPI puis morphine orale dans le service)
- Douleur ou difficultés au retrait du cathéter cicatriciel
- Score de satisfaction maternelle (allant de 0 à 10) : satisfaction sur l'analgésie reçue, succès de la première tétée
- Délai de première mise au sein
- Durée hospitalisation
- Douleur résiduelle (EN) aux mobilisations à 3 mois par entretien téléphonique

3.3. Conception de la recherche

Il s'agit d'une étude thérapeutique, de non infériorité, mono centrée, de phase III, randomisée, contrôlée, en double-insu, en deux groupes parallèles.

Chaque patiente est incluse de manière aléatoire randomisée dans un groupe de traitement, comme suit :

Groupe 1: « Morphine péridurale » : Les patientes reçoivent à H 2 de la césarienne un bolus de 2 mg de morphine dans le cathéter péridural. Les patientes reçoivent à leur arrivée en salle de réveil (HO) dans le cathéter cicatriciel un bolus de 10 ml de sérum physiologique puis une infiltration continue de sérum physiologique durant 48 heures par le biais d'une pompe élastomérique à un débit de 5 ml/heure.

Groupe 2: « Ropivacaïne cicatricielle » : Les patientes reçoivent à H 2 de la césarienne un bolus de 2 ml de sérum physiologique dans le cathéter péridural. Les patientes reçoivent à leur arrivée en salle de réveil dans le cathéter cicatriciel un bolus de 10 ml de ropivacaïne concentrée à 2mg/ml puis une infiltration continue de ropivacaïne concentrée à 2mg/ml durant 48 heures par le biais d'une pompe élastomérique à un débit de 5 ml/heure.

3.4. Modalités de recrutement

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur, au cours de la consultation d'anesthésie, obligatoire dans le cadre du suivi de la grossesse et l'accouchement. Elle a lieu entre deux mois et au plus tard une semaine avant le début du travail obstétrical.

Le médecin informe la patiente et lui remet la lettre d'information (cf annexe), selon le Code de la Santé Publique, article L1122-1. Après cette séance d'information, la patiente dispose d'un délai de réflexion qui court jusqu'au jour de l'accouchement.

Le jour de l'accouchement, après la pose de péridurale, lorsque le médecin investigateur s'assure de son efficacité et de sa tolérance, il recueille le consentement éclairé de la patiente pour participer à l'étude après lui en avoir rappelé les modalités. Le recueil du consentement s'effectue donc à un moment où la patiente est calme, apte à consentir et n'est pas en situation d'urgence. La patiente est alors pré-inclue dans l'étude ROMANCE.

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

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis à la patiente.
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.

Si une césarienne n'est pas nécessaire, la patiente est exclue de la recherche. Si une césarienne est nécessaire et que les complications sont sévères pour la mère ou pour l'enfant (cf. critères d'exclusion), la patiente est exclue de la recherche. Si une césarienne est nécessaire et que le contexte obstétrical est favorable, la patiente est randomisée en fin de césarienne et reste inclue dans la recherche.

Un interne d'anesthésie présent dans les locaux est alors mis à contribution pour préparer les traitements correspondants au groupe de la patiente. Cet interne n'intervient en aucune manière dans la prise en charge post-opératoire de la patiente.

Une liste comprenant le nombre de femmes pré-inclues et de femmes non inclues, avec les raisons de non inclusions, est tenue.

3.5. Critères d'éligibilité

3.5.1. Critères d'inclusion

- Âge > 18 ans
- Patientes ASA 1 et 2
- Césarienne non programmée en cours de travail, sous anesthésie péridurale
- Cathéter de péridurale préexistant et fonctionnel avant la décision de césarienne
- Incision sus-pubienne
- Personne affilié à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un régime affilié
- Consentement éclairé et écrit signé par la patiente

3.5.2. Critères de non inclusion

Liés au terrain :

- Personnes visées aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP (correspond à l'ensemble des personnes protégées) à l'exception des femmes enceintes, parturientes ou en période de lactation
- Patientes ASA 3 et 4
- Diabète, obésité (BMI > 30)
- Contre-indication à un des traitements utilisés dans l'étude (paracétamol, AINS, ropivacaine, morphine, ondansétron, nalbuphine)
- Douleur chronique préexistante
- Notion de consommation excessive de morphinomimétiques (douleur chronique, toxicomanie)
- Patiente qui, selon l'avis de l'investigateur, ne serait pas apte à se conformer aux modalités de la recherche pendant 3 mois

Liés au contexte obstétrical :

- Pré-éclampsie
- Contexte infectieux
- Terme < 37 SA

3.5.3. Critères d'exclusion

- Patientes ne bénéficiant pas de césariennes
- Nécessité de réaliser la césarienne sous anesthésie générale
- Hémorragie de la délivrance définie par une perte sanguine estimée supérieure à 1000 ml
- Contexte materno-fœtal rendant difficile la poursuite de l'étude (p.ex. décès de l'enfant, hospitalisation de la mère en réanimation)
- Retrait de consentement

3.6. Méthode pour la randomisation

La randomisation est réalisée et gérée via une liste de randomisation, préparée selon les procédures du CIC de Grenoble. La randomisation est effectuée par le préparateur des traitements en ouvert qui ouvre une enveloppe numérotée et scellée indiquant le bras de traitement de la patiente. L'opérateur prépare alors les traitements selon une procédure prédéfinie. Les traitements sont étiquetés de manière standardisée. Si nécessaire, pour raison médicale notamment, l'investigateur peut lever l'aveugle à tout moment.

3.7. Traitements de la recherche

Les produits sont préparés stérilement en extemporané par un interne d'anesthésie présent dans les locaux selon un protocole de dilution et de préparation bien codifié permettant de conserver le double aveugle (randomisation en ouvert). Après étiquetage (cf

annexe), les préparations sont remises à l'IADE prenant en charge la patiente en SSPI. Un filtre anti bactérien 0,22 µm est utilisé lors des administrations.

3.7.1. Traitement à l'étude: ropivacaïne, 2mg/ml, en infiltration cicatricielle continue

Le traitement est délivré par infiltration cicatricielle continue via un cathéter cicatriciel (profilispaincath®, perforé sur 15 cm, et de diamètre 0,5 mm) mis en place dans le plan prépéritonéal, sous le fascia musculaire, par l'obstétricien en fin d'intervention (selon la technique de pose de redon).

L'infirmière de SSPI récupère les seringues et les pompes élastomériques correspondantes au numéro de randomisation, sans en connaître le contenu.

Le bolus (10 ml) de ropivacaïne 0,2% puis l'entretien continu (pompe élastomérique Infusor LV-5® contenant 250 ml de ropivacaïne à 0,2%, et délivrant un débit de 5 ml/heure) dans le cathéter cicatriciel sont réalisés dès l'accueil de la patiente en SSPI (temps défini comme le H0 de l'étude). La diffusion de ropivacaïne se poursuit durant 48 heures.

L'utilisation de cathéters cicatriciels, leur placement prépéritonéal, ainsi que les débits utilisés reposent sur les données de la littérature (26, 27, 28).

Les patientes recevant ce traitement reçoivent un placebo (2 ml de sérum physiologique stérile) dans l'espace périuralt. Cette injection est réalisée par l'infirmière de SSPI, deux heures après la césarienne, avant ablation du cathéter de périuralt.

Sécurité d'utilisation du médicament :

La ropivacaïne en infiltration continue est un traitement couramment utilisé en anesthésie. Les doses utilisées dans cette étude sont faibles (faible concentration, et faible débit) et le risque de toxicité des anesthésiques locaux est considéré comme mineur. La

diffusion des anesthésiques locaux via un cathéter cicatriciel est utilisée depuis de nombreuses années, dans tous types de chirurgie, sans cas de toxicité systémiques de ceux-ci rapportés à notre connaissance. Ceci est probablement en rapport avec le fait que le cathéter est mis en place sous contrôle de la vue, ce qui exclut tout passage intra vasculaire direct.

Concernant l'allaitement maternel :

Nous avons soumis au CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) la question de l'allaitement, et un avis favorable nous a été rendu oralement. Un avis favorable nous a également été rendu par le service de pharmacovigilance du CHU de Grenoble (cf lettre en annexe). Il s'avère en effet que le passage de ropivacaïne dans le colostrum se fait en quantité infime, et que la dose pouvant être ingérée par un nourrisson est donc très inférieure aux doses thérapeutiques (29).

3.7.2. Traitement de comparaison : morphine, 2 mg, en bolus unique dans l'espace péridural

La morphine péridurale est administrée par l'infirmière de SSPI, 2 heures après la césarienne, avant l'ablation du cathéter de péridurale. Il s'agit de l'injection en bolus de 2 mg de morphine, suivie d'un rinçage de la tubulure par du sérum physiologique.

Cette administration en dose unique est le traitement de référence dans notre centre, et largement répandu dans les autres centres. L'analgésie fournie par cette injection unique est d'une durée de 24 heures. La dose de 2 à 3 mg de morphine péridurale a été déterminée par différents travaux (10, 11) comme étant le compromis idéal entre efficacité et sécurité.

Les patientes recevant ce traitement reçoivent un placebo (sérum physiologique stérile) dans le cathéter cicatriciel : injection d'un bolus de 10 ml de sérum physiologique

(BBraun) suivi d'une infiltration cicatricielle continue de sérum physiologique, à un débit de 5 ml/heure, durant 48 heures, à l'aide d'un diffuseur élastomérique.

Sécurité d'utilisation du médicament :

L'injection de morphine dans l'espace péridural en dose unique est une pratique courante dans toutes les maternités. Les effets indésirables fréquents sont dénués de gravité (prurit, nausées, sédation). Les cas de dépression respiratoire sont exceptionnels, et ont été observés à des doses supérieures à 5 mg de morphine par injection, dans le cadre d'injections répétées, ou chez des patientes obèses (10).

Concernant le placebo dans ce groupe, l'infiltration cicatricielle continue de sérum physiologique n'a pas augmenté l'incidence des infections de paroi dans les études portant sur l'infiltration cicatricielle continue d'anesthésiques locaux versus placebo (sérum physiologique). Un effet protecteur par dilution des germes a été évoqué.

Concernant l'allaitement maternel :

L'allaitement par les parturientes recevant de la morphine péridurale, ne pose pas de problème en pratique courante (voir annexe du Centre Régional de pharmacovigilance du CHU de Grenoble).

3.7.3. Traitements associés

Lorsque la décision est prise par l'obstétricien de réaliser une césarienne, une dose d'induction est injectée dans la péridurale (dont on aura vérifié préalablement l'efficacité selon les critères habituels) et est comprise entre 12 et 20 ml de lidocaïne à 2% (adréalinée ou non), selon l'appréciation du médecin anesthésiste réanimateur.

L'analgésie multimodale est débutée en per opératoire par l'injection intra veineuse lente de paracétamol 1gr et de kétoprofène 100 mg. L'analgésie des 48 premières heures est ensuite standardisée comme suit :

- Paracétamol 1 gr/6 heures per os en systématique
- Kétoprofène 100 mg/12 heures per os en systématique
- Traitement du groupe 1 ou du groupe 2 (tel que détaillé ci-dessus)
- En cas de douleur non supportable malgré ces traitements :
 - En SSPI : titration en morphine IV
 - En suite de couches : Actiskénan 5 mg per os

Le traitement des effets indésirables liés aux morphiniques durant les 48 premières heures est standardisé :

- Nausées/vomissements : injection intra veineuse lente de 4 mg d'ondansétron. Si plusieurs doses sont nécessaires, un délai d'au moins 4 heures entre les doses doit être respecté.
- Prurit : injection intra veineuse lente de 5 mg de nalbuphine. Si plusieurs doses sont nécessaires, un délai d'au moins 3 heures entre les doses doit être respecté.

Les traitements habituels des patientes, ainsi que tout traitement pouvant s'avérer nécessaire à la prise en charge de la patiente au cours de son hospitalisation sont autorisés.

Concernant l'allaitement maternel :

Si la patiente ne nécessite aucun traitement de secours (morphine +/- ondansétron) en complément de l'injection de 10 ml de ropivacaïne 2mg/ml puis de l'entretien continu de ropivacaïne 5ml/heure en infiltration continue ou des 2 mg de morphine périurale, l'allaitement est possible.

Si la patiente nécessite pour la prise en charge de sa douleur post-césarienne un traitement de secours (morphine ou ondansétron) en complément de la ropivacaïne en infiltration cicatricielle continue ou des 2 mg de morphine péridurale, l'allaitement est suspendu pour une durée de 12 heures, conformément aux RCP de ces 2 spécialités (Actiskénan, Zophren). L'utilisation de nalbuphine ne nécessite pas d'interruption de l'allaitement en cas de prise unique ou d'utilisation pour des raisons obstétricales.

3.8. Recueil des données

Toutes les données de l'interrogatoire et des examens cliniques sont présentées dans un dossier spécifique au protocole, consultable par le promoteur, qui constitue les données sources. Les cahiers d'observation sont remplis et signés par l'investigateur.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des "Bonnes Pratiques Cliniques" et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité.

L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données. Les données seront archivées par le coordonnateur pour le compte du promoteur.

Un monitoring des données sera effectué par une Attachée de Recherche Clinique, dévouée à l'étude, dont le poste est financé à mi-temps pour une durée d'un an.

L'ensemble des consentements sera vérifié, ainsi que les critères d'inclusion et de non inclusion, et les événements indésirables. Le monitoring des données portera sur 100% des données indispensables à l'analyse. Un compte rendu de monitoring sera rédigé par l'ARC et conservé dans le dossier de l'étude, ainsi qu'une copie pour le promoteur.

Au cours des visites sur site, le moniteur vérifiera les bonnes conditions de stockage des traitements et fera la réconciliation des traitements avec la pharmacie.

3.8.1. Données recueillies lors de la randomisation

- " Caractéristiques patientes (âge, BMI, parité, nombre de césariennes préalables, terme gestationnel)
- " Dose totale anesthésique local et Sufentanil délivrés dans la péridurale durant le travail avant décision de césarienne
- " Durée du travail obstétrical (depuis la pose de la péridurale)
- " Dose induction dans la péridurale avant césarienne
- " EVA durant césarienne

3.8.2. Données recueillies lors des 48 premières heures post-opératoires

- " EVA repos et mobilisation à H2, H6, H12, H24, H48 (mobilisation définie comme le fait de passer de la position allongées à semi-assise)
- " Présence de prurit, nausées, vomissements à H2, H6, H12, H24, H48
- " Présence de signes de toxicité systémique de l'anesthésique local (AL) : goût métallique dans la bouche, engourdissement de la langue, vertiges, acouphènes, dysarthries, convulsions, manifestations hémodynamiques (hypotension artérielle, bradycardie ou tachycardie)

- “ Dose de morphine utilisée (titration en SSPI, puis Actiskénan en service)
- “ Utilisation de ondansétron ou de nalbuphine
- “ Aspect local site insertion cathéter à H 24 et H 48
- “ Difficultés utilisation rapportées avec le cathéter (ablation accidentelle, reflux sanguin, cathéter bouché, ou autre)

3.8.3. Données recueillies au retrait du cathéter (H 48)

- “ Délai ablation SAD (en heures)
- “ Délai première selle (en heures)
- “ Première tétée effectuée avant H48
- “ Complication locale liée au cathéter
- “ Difficulté ou douleur au retrait du cathéter
- “ Fièvre maternelle : si oui, température en degrés Celsius
- “ Questionnaire à H 48 = score de 0 à 10 sur la satisfaction maternelle sur l'analgésie, facilité de la première tétée.

3.8.4. Données recueillies à la sortie de l'hôpital

- “ Délai ablation SAD (en heures)
- “ Délai première selle (en heures)
- “ Durée d'hospitalisation
- “ Evènement ou effet indésirable grave et non grave

3.8.5. Données recueillies à 3 mois de la césarienne (par entretien téléphonique)

- “ Douleur résiduelle aux mobilisations (EN)
- “ Evènements indésirables

3.9. Circuit des produits

Les produits (ropivacaïne, sérum physiologique) sont commandés par la pharmacie centrale de l'hôpital sur le budget de l'étude.

Les cathéters cicatriciels profilisPaincath® sont fournis par la société Districlass médical SA (St Etienne). Il s'agit de cathéters perforés sur une longueur de 15 cm, et de diamètre 0,5 mm.

Les pompes élastomériques Infusor LV-5® sont fournies par la société Baxter SAS (Maurepas).

Chaque traitement porte trois étiquettes dont une contre-étiquette sur lesquelles sont inscrits conformément à l'article R5132-38 :

- le nom de l'étude, numéro eudraCT
- la date de fabrication
- le numéro de randomisation
- la masse brute et la tare correspondant au conditionnement utilisé
- l'indication d'origine : les nom et adresse du fabricant ou du distributeur ou de l'importateur
- un numéro de référence pour chaque récipient ou emballage
- le site d'injection : bolus péridural, bolus cicatriciel, ou entretien cicatriciel

Les modèles d'étiquettes sont présentés en annexe, à la fin de ce protocole.

Une fois par mois, la pharmacie approvisionne le service de maternité après réception d'une ordonnance spécifique à l'étude et fait signer un accusé de réception à l'investigateur. L'approvisionnement des traitements permet de réaliser 10 inclusions mensuelles.

Un réajustement de l'approvisionnement par la pharmacie est possible, en cas de capacité de recrutement supérieure à cette estimation initiale.

Lors de chaque inclusion, l'interne préparant les produits, remplit les documents afférents (comprenant les produits administrés, l'heure et la date de préparation, les numéros de lots, les dates de péremption, le nom de la patiente, ainsi que son numéro de randomisation), et les réunit avec le document issu de l'enveloppe de randomisation (contenant le bras de traitement de la patiente), ainsi que les conditionnements utilisés pour la préparation. L'ensemble de ces documents ainsi que les conditionnements sont retournés via une enveloppe matelassée, par le courrier interne du CHU, à la pharmacie (Gestion des Essais Cliniques). Une feuille de dispensation de traitements reste en SSPI avec les informations suivantes : heure, date et nom du préparateur, heure, date et nom de la personne qui dispense.

Les produits nécessaires à l'élaboration des traitements de l'étude sont stockés en SSPI, attenante à la maternité, et par où transitent les patientes après la césarienne. Les produits sont labellisés Essais Cliniques ROMANCE. Les morphiniques sont conservés dans un coffre fermé à clé. En cas d'utilisation d'une ampoule de morphine (groupe morphine péridurale), l'interne préparant le produit effectue un traçage de l'ampoule utilisée.

Les produits non utilisés ou partiellement utilisés sont récupérés et comptabilisés par la pharmacie lors de chaque approvisionnement. Un certificat de destruction est établi par l'ARC après vérification et comptabilité, puis signé par le pharmacien. De retour dans les locaux de la pharmacie centrale, la pharmacie procède à la destruction des produits. Les produits utilisés sont également comptabilisés et consignés dans le registre d'administration avec contresignature de l'investigateur et font l'objet d'un certificat d'utilisation par la pharmacie.

3.10. Aspects statistiques

Le responsable des analyses est le Professeur JL BOSSON, au CIC de Grenoble.

3.10.1. Calcul de la taille d'étude

On fait l'hypothèse que la prise en charge de la douleur est équivalente, si la variation des EVA moyennes de mobilisation à H 24 entre les deux groupes est de moins de 30 % (25). En se basant sur une EVA de mobilisation à H24 de moyenne 4.5 (+/- 1.7) (25, 30) avec une borne d'équivalence de 1 point, un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, il faut pour un essai d'équivalence 51 patients par groupe (logiciel Nquery, OST/TOST of equivalence in means).

Cet effectif est augmenté à 55 par groupe pour tenir compte des patients perdus, soit un total de 110 patientes à inclure.

3.10.2. Méthodes statistiques employées

Les analyses statistiques seront réalisées par le Centre d'Investigation Clinique de Grenoble.

L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du Logiciel STATA® version 10 ou supérieure (Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845 USA), et pour l'analyse d'équivalence à l'aide du logiciel EquivTest (Statcon Germany). L'analyse se fera après procédures habituelles de data management et gel de base.

L'analyse descriptive portera sur l'ensemble des variables recueillies. Elle utilisera les descripteurs usuels (nombre et fréquence pour les variables qualitatives, et moyenne et écart-type ou médiane et interquartile pour les variables continues, selon la distribution des données).

Un tableau montrant la comparabilité initiale des deux groupes randomisés sera présenté avec l'ensemble des variables démographiques ou cliniques pertinentes sans test statistique puisque l'étude est randomisée.

Les tests statistiques seront faits avec le risque d'erreur de première espèce usuel $\alpha = 0.05$.

Le critère principal sera testé par la procédure Schuirmann OST/TOST d'équivalence pour les variables quantitatives.

Les critères secondaires qualitatifs seront testés par le test du Chi2 si les conditions de validité sont vérifiées (sinon par le test exact de Fisher).

Les critères secondaires continus seront testés par le test de Student, ou de Mann-Whitney selon la distribution des données.

3.11. Considérations réglementaires

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

Les critères d'exclusion (après randomisation) de l'étude sont les suivants :

- Sujet qui retire son consentement de participation à l'étude
- Mauvaise tolérance du cathéter cicatriciel par les patientes
- Effets secondaires systémiques des anesthésiques locaux
- Signes précoces d'infection (inflammation locale, chaleur, fièvre), le cathéter sera retiré.
- Ablation accidentelle du cathéter.

3.11.2. Arrêt prématuré du traitement par le sujet

Les patients ayant dû stopper le traitement sont pris en compte dans les analyses en intention de traiter.

3.11.3. Arrêt de l'étude par le promoteur

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

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

Le promoteur établit une déclaration de fin d'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche lorsque la recherche est terminée. Si l'essai clinique est arrêté définitivement de façon anticipée, cet arrêt doit être déclaré à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui le motivent.

3.11.4. Arrêt de l'étude par l'investigateur

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

3.11.5. Contraintes liées à la recherche et indemnisation éventuelle des sujets/patients

Les sujets se prêtant à cette étude ne pourront pas participer simultanément à d'autres recherches biomédicales jusqu'au 3ème mois post-partum. Une fois la période du recueil des données terminée, il n'y aura pas de période d'exclusion. Il n'y aura aucunes indemnités versées et pas d'inscription au fichier VRB. La participation à la recherche n'engendrera aucun frais supplémentaire pour chaque patiente.

4. RESULTATS

La phase d'élaboration du protocole de recherche, incluant la recherche bibliographique, la présentation du projet à plusieurs réunions recherche, la budgétisation, ainsi que le calcul d'effectif en collaboration avec le CIC de Grenoble, a été effectuée de Mars 2013 à Septembre 2013.

Une demande de financement auprès de la fondation APICIL, déposée en Octobre 2013, a obtenu une réponse positive en Janvier 2014. Un financement complémentaire a été obtenu auprès de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) de Grenoble en Avril 2014. Durant cette période, les laboratoires Baxter SAS (Maurepas) et Districlass médical SA (St Etienne) ont été sollicités pour une aide matérielle (fourniture de pompes élastomériques et de cathéters cicatriciels dans le cadre d'une convention).

L'étude a ensuite obtenu l'accord des autorités de tutelle : ANSM le 18/08/2014 et CPP Sud-Est V le 23/07/2014. Néanmoins, au cours de la réunion de mise en place, deux modifications substantielles concernant les modalités de dilution de la morphine injectée en péridurale, et l'administration de kétoprofène ont nécessité une demande d'amendement auprès de l'ANSM.

Dès cet accord obtenu, la phase d'information des patientes pourra débuter.

Des réunions d'information des équipes obstétricales et anesthésiques sont prévues en Octobre 2014. On prévoit donc un début des inclusions dès le mois de Novembre 2014. La durée prévisionnelle de la période d'inclusions est de 12 mois. La durée de participation de chaque patiente étant de 3 mois, la durée totale prévue de la recherche est de 15 mois.

Les résultats devraient être connus courant 2016.

5. DISCUSSION

5.1. Modalités de recrutement

Au CHU de Grenoble, on comptait en 2012 environ 700 césariennes, sur un total de 3000 naissances. Le taux de césariennes est de 23 %, proche de la moyenne nationale. La majorité de ces césariennes (60%) a lieu de manière inopinée, sous anesthésie péridurale. Si on tient compte du taux de refus, et des patientes présentant des critères de non inclusion, on peut penser que nous pourrions pré-inclure en un an environ 800 parturientes dont 110 auront une césarienne en urgence, sans qu'aucun critère d'exclusion n'apparaisse secondairement (nécessité d'une anesthésie générale, complications materno-fœtales au cours de la césarienne...). Cette évaluation est suggestive, bien que se basant sur des données chiffrées issues de notre centre. Par sécurité, une période d'inclusion de 18 mois a été demandée auprès de l'ANSM.

5.2. Rapport bénéfice / risque

Un bénéfice est attendu pour les patientes du groupe traité en termes de durée de l'analgésie procurée et de réduction des effets indésirables liés à l'analgésie.

Le risque encouru par les patientes traitées est celui lié à toute exposition aux anesthésiques locaux: allergie, passage intravasculaire et toxicité systémique. La position pré-péritonéale du cathéter, sa mise en place sous contrôle de la vue par le chirurgien, ainsi que les doses utilisées, sont toutefois des facteurs rendant la survenue d'une complication très peu probable. Un risque théorique de complications locales (infectieuses et de cicatrisation) liées à la présence du cathéter peut être envisagé. A la lumière de la littérature scientifique, aucun problème d'infection et de cicatrisation directement en relation avec la perfusion continue cicatricielle n'a été décrit à ce jour. Dans cette étude, toutes les précautions sont prises pour éviter ces risques : faible durée d'exposition (48 heures), mise en place du cathéter de manière

stérile en per opératoire, préparation de la pompe élastomérique en conditions stériles, présence d'un filtre anti bactérien. A l'inverse, l'injection périmédullaire de morphine comporte des effets indésirables fréquents et le risque même exceptionnel d'une dépression de la commande ventilatoire.

5.3. Retombées attendues de l'étude

Un bénéfice populationnel est attendu pour les patientes qui auront dans le futur une césarienne inopinée sous anesthésie péridurale, puisque cette étude teste une technique d'analgésie dont les effets indésirables attendus sont inférieurs à ceux des traitements jusqu'à présent utilisés. La réhabilitation pourrait ainsi être améliorée.

Un changement des pratiques est envisageable dans notre centre, et possiblement à plus large échelle, selon les résultats et la portée de l'étude.

Un des freins à l'utilisation de cette technique est son coût, évaluable à une centaine d'euros par patiente, selon les dispositifs médicaux stériles et les anesthésiques locaux utilisés, bien supérieur au prix d'une ampoule de morphine (inférieur à 1 euro). Ce surcoût serait à mettre en balance avec les économies liées à une réhabilitation plus précoce et à la facilitation de la relation mère-enfant à plus long terme.

Une évaluation objective (et purement économique) ne peut se faire que par le biais d'une étude de type « coût-efficacité », ne correspondant pas au design de notre étude. Une vision plus romantique jugera que le bien être maternel, dans le cadre d'une naissance, vaut bien un éventuel surcoût.

THESE SOUTENUE PAR : **Monsieur Thomas DESCARPENTRIES**

**TITRE : ROPIVACAÏNE CICATRICIELLE VERSUS MORPHINE PERIDURALE
DANS L'ANALGESIE APRES CESARIENNE EN COURS DE TRAVAIL.**

CONCLUSION :

Introduction

La césarienne est une intervention chirurgicale courante et douloureuse. La douleur postopératoire et les traitements antalgiques conventionnels par morphine en périmédullaire peuvent avoir des effets indésirables et gêner la réhabilitation maternelle et la relation mère-enfant. L'analgésie post-césarienne peut être optimisée en termes d'efficacité et de tolérance. L'utilisation de cathéters péricicatriciels permettant l'administration continue d'anesthésiques locaux (ropivacaïne) pourrait être une alternative intéressante. Cette modalité n'a pas été testée dans le cadre des césariennes non programmées, qui représentent pourtant 60 % de l'ensemble des césariennes. L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'équivalence de l'analgésie fournie par l'administration péricicatricielle continue d'anesthésiques locaux comparée à l'injection périurale de morphine.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'un essai thérapeutique de non infériorité, mono centré, prospectif, randomisé, en double aveugle, de phase III. 110 patientes ayant une césarienne réalisée en cours de travail, sous anesthésie périurale seront réparties en deux groupes : bolus de morphine périurale ou infiltration continue de ropivacaïne dans un cathéter cicatriciel, dans les deux cas contre placebo. Le critère principal est l'EVA de mobilisation à H 24. Les effets indésirables (prurit, nausées/vomissements, retard à la reprise du transit, retard à l'ablation de la sonde urinaire) seront relevés pendant toute la durée du traitement, et la satisfaction maternelle évaluée à H 48. D'éventuelles douleurs résiduelles seront également recherchées 3 mois après la césarienne.

Résultats

Cet essai thérapeutique a reçu les autorisations administratives récemment : CPP Sud Est, ANSM. Il est déclaré sur le registre des essais cliniques (ClinicalTrials.gov). Le financement (37000 euros) a été obtenu récemment. La première inclusion de patiente est prévue en Novembre 2014. La durée prévisible d'inclusion est de 12 mois.

Discussion

Cette étude a pour but d'évaluer l'intérêt de l'infiltration cicatricielle continue après les césariennes en cours de travail, comparé à la morphine péridurale, technique d'analgésie de référence dans ce contexte. Un effet antalgique au moins équivalent, plus prolongé, et entraînant moins d'effets indésirables est attendu, ce qui pourrait modifier les pratiques médicales.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 17/13/2014

LE DOYEN

J.P. ROMANEY



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Jean-François PAYEN
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU GRENOBLE



7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) La situation périnatale en France en 2003 : premiers résultats de l'Enquête nationale périnatale. <http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er-pdf/er383.pdf>
- 2) H. Keïta-Meyer. Analgésie post-opératoire après césarienne. Evaluation et traitement de la douleur. 2006, Masson.
- 3) Jathières et al. Infiltration continue cicatricielle après césarienne : impact sur la consommation de morphine et la relation mère-enfant, communication libre Université Claude Bernard, Lyon I, 2010.
- 4) Eisenach JC et al. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain*. 2008. Nov 15; 140(1):87-94.
- 5) Siddik SM et al. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med* 2001 ; 26 : 310-5.
- 6) Olofsson CI, Legeby MH, Nygard EB, Ostman KM. Diclofenac in the treatment of pain after caesarean delivery, an opioid-saving strategy. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2000 Feb;88(2):143-6.
- 7) Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : S62-9.
- 8) Lowder JL, Shackelford DP, Holbert D, Beste TM. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 1559-62.
- 9) Dahl JB1, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; 91 : 1919-27.

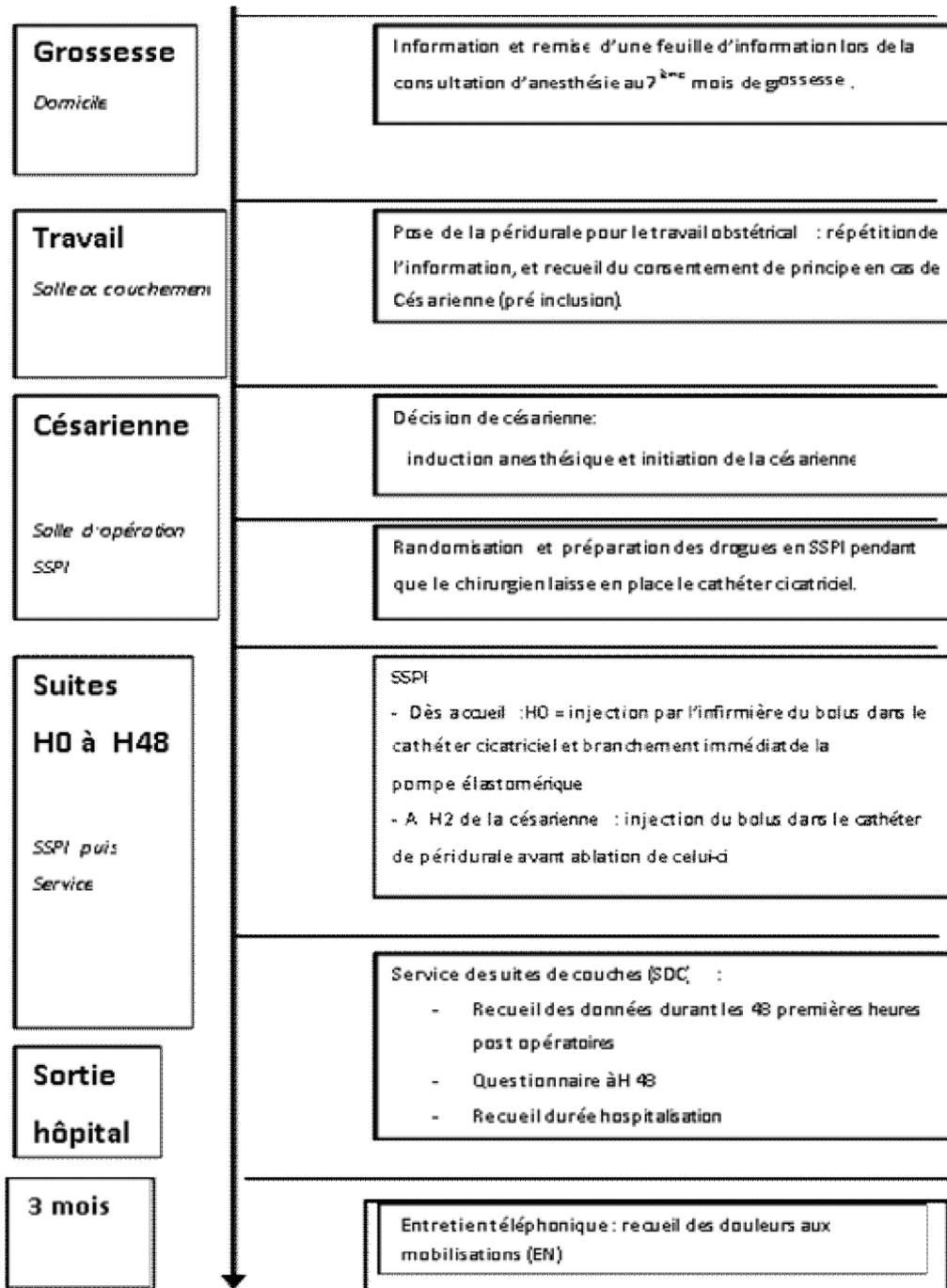
- 10) Fuller JG, Mc Morland GH, Douglas MJ, Palmer L. Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients *Can J Anaesth*. 1990 Sep; 37(6):636-40.
- 11) Palmer CM, Nogami WM, Van Maren G, Alves DM. Post cesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesth Analg*. 2000 Apr; 90(4):887-91.
- 12) Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: a comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988; 68 : 444-8.
- 13) Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3):CD006954.
- 14) Abdallah FW, Chan VW, Brull R. Transversus abdominis plane block: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2012 Mar-Apr;37(2):193-209.
- 15) Bonnet Mp, Marret E, DabanJl, Mercier Fj. Efficacité analgésique des techniques d'analgésie locorégionale et périphérique par infiltration ou bloc nerveux après césarienne: une méta-analyse. R332. *Ann Fr Anesth Réanim*. 2008:S150-S51.
- 16) Chandon M, Bonnet A, Burg Y, Barnichon C, DesMesnards-Smaja V, Sitbon B, Foiret C, Dreyfus JF, Rahmani J, Laloë PA, Fischler M, Le Guen M. Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block versus Continuous Wound Infusion for Post-Caesarean Analgesia: A Randomized Trial. *PLoS One*. 2014 Aug 5;9(8):e103971.
- 17) Weiss E, Jolly C, Dumoulin JL, Meftah RB, Blanié P, Laloë PA, Tabary N, Fischler M, Le Guen. Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2014 May-Jun;39(3):248-51.
- 18) Mecklem DW, Humphrey MD, Hicks RW. Efficacy of bupivacaine delivered by wound catheter for post-Caesarean section analgesia. *Aust N Z J ObstetGynaecol*. 1995 Nov; 35(4):416-21.

- 19) Fredman B, Shapiro A, Zohar E, Feldman E, Shorer S, Rawal N, Jedeikin R. The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after Cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2000 Dec; 91(6):1436-40.
- 20) Givens VA, Lipscomb GH, Meyer NL. A randomized trial of postoperative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery. *Am J ObstetGynecol*. 2002 Jun; 186(6):1188-91.
- 21) Beaussier M, Aissou M. *Infiltrations continues périopératoires*. SFAR 2009. Masson.
- 22) Ranta PO, Ala-Kokko TI, Kukkonen JE, Ohtonen PP, Raudaskoski TH, Reponen PK, Rawal N. Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomised clinical study. *Int J Obstet Anesth*. 2006 Jul;15(3):189-94.
- 23) O'Neill P, Duarte F, Ribeiro I, Centeno MJ, Moreira J. Ropivacaine continuous wound infusion versus epidural morphine for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2012 Jan; 114(1):179-85.
- 24) De Brito Cançado TO, Omais M, Ashmawi HA, Torres ML. Chronic pain after cesarean section. Influence of anesthetic/surgical technique and postoperative analgesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Nov-Dec; 62(6):762-74.
- 25) Singh SI, Rehou S, Marmai KL, Jones AP. The efficacy of 2 doses of epidural morphine for postcesarean delivery analgesia: a randomized non-inferiority trial. *Anesth Analg*. 2013 Sep; 117 (3):677-85.
- 26) Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg*. 2006. Dec;203(6):914-32.
- 27) Frustran Guerrero N, Dalmau Llitjós A, Sabaté Pes A. Continuous infusion of local anesthetic at the site of the abdominal surgical wound for postoperative analgesia: a systematic review. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011 Jun-Jul; 58(6):337-44.

- 28) Rackelboom T, Le Strat S, Silvera S, Schmitz T, Bassot A, Goffinet F, Ozier Y, Beaussier M, Mignon A. Improving continuous wound infusion effectiveness for postoperative analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010 Oct;116(4):893-900.
- 29) Matsota PK, Markantonis SL, Fousteri MZ, Pandazi AK, Manikis DE, Christodouloupoulou TC, Loizou MM, Kostopanagiotou GG. Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 Mar-Apr;34(2):126-9.
- 30) Singh S, Dhir S, Marmai K, Rehou S, Silva M, Bradbury C. Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for post-cesarean delivery analgesia: a double-blind dose-comparison, placebo-controlled randomized trial. *International Journal of Obstetric Anesthesia* (2013) 22, 188-193.

ANNEXES

Annexe 1. Déroulement schématique de la recherche



Annexe 2. Tableau récapitulatif du suivi patient

Phase d'étude	Pré-inclusion	Période d'évaluation		
Visites cliniques	Consultation d'anesthésie : information sur l'étude et remise d'une feuille d'information	Accouchement	H2, H6, H12, H24, H48	Sortie hôpital
Délai par rapport à la randomisation	moins de 2 mois	0	48 heures	5 jours (+/- 3)
Critères d'inclusion ou de non inclusion /exclusion	X	X		
Formulaire de consentement signé		X		
Examen clinique préalable	X	X		
Caractéristiques des patientes : âge, parité, BMI		X		
Doses analgésiques reçues avant et pendant la césarienne		X		
EVA repos et mobilisation		X	X	
Présence de nausées, prurit, vomissements			X	
Dose morphine reçue (titration + Actiskénan) Utilisation ondansetron ou nalbuphine			X	
Reprise du transit			X	X
Première tétée			X	
Sondage urinaire			X	X
Score de satisfaction maternelle			X	
Evènements indésirables			X	X

Annexe 3. Lettre de la pharmacovigilance concernant l'allaitement maternel

Pôle de Santé Publique

Pr J-L. Bosson

Responsable
médical de Pôle

Département de Veille Sanitaire

Pr P. François

Responsable de
Département

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments

pharmacovigilance
@chu-grenoble.fr

Centre
d'Évaluation et
d'Information sur
la
Pharmacodépendance
et
d'Addictovigilance
pharmacodépendance
@chu-grenoble.fr

Cher Collègue,

Vous allez mettre en place une étude (étude ROMANCE) à la maternité. Dans ce protocole, les patientes recevront après une césarienne :

- soit de la morphine, en bolus unique de 2 mg dans un cathéter de péridurale

- soit de la ropivacaïne (bolus de 10 ml de ropivacaïne à 0,2 % puis entretien continu durant 48 heures à 5 ml/heure de ropivacaïne à 0,2 % dans un cathéter cicatriciel mis en place sous le plan musculaire.)

Vous nous interrogez sur les risques pour les nouveaux nés lié à ces produits, en ce qui concerne l'allaitement.

Pour la **morphine**, dans l'analgésie post-césarienne, jusqu'à 72 h après l'accouchement, le nouveau-né reçoit jusqu'à 2 % de la dose néonatale orale de morphine. Aucun effet n'a été rapporté parmi une vingtaine d'enfants allaités par des mères recevant de la morphine.

L'utilisation de la morphine est donc possible dans les 24 à 72 heures qui suivent l'accouchement (1).

Pour la **ropivacaïne**, fréquemment utilisée en obstétrique, il n'y a pas d'effet rapporté de problème pour la lactation. Les données sur le passage dans le lait maternel sont très limitées. Dans une étude (2) chez 25 femmes qui ont reçu post césarienne en analgésie péridurale de la ropivacaïne à 0,15 % (et du fentanyl) à 6 mL/h et des doses à la demande de 4 ml/20 minutes, les concentrations de ropivacaïne dans le colostrum ont été mesurées 18 et 24h après l'accouchement. Ces concentrations étaient respectivement de 246 µg/L et 301 µg/L. Selon ces résultats, un nouveau-né qui ingère 40 ml de colostrum les 24 premières heures de vie recevrait 10 à 12 µg de ropivacaïne. La dose thérapeutique utilisée chez le nouveau-né (données limitées) est de 2 mg/kg, donc bien supérieure à la dose reçue via le colostrum. En ce qui concerne la particularité de votre étude et le fait de l'administration de la ropivacaïne en cicatriciel sous le plan musculaire, j'ai retrouvé deux études (3-4) qui ont mesuré les taux sériques de ropivacaïne lors d'une perfusion continue cicatricielle. Dans la première étude (3) au cours de laquelle ont été administrés 5 mL/h de ropivacaïne à 0,2% (comme dans votre étude) durant 55 h post chirurgie du rachis, les concentrations sériques variaient de 0,3 à 1,3 µg/ml. Dans la seconde étude (4) au cours de laquelle ont été administrés en perfusion pré-péritonéale 10 mL/h de ropivacaïne à 0,2%, la concentration sérique moyenne variait de 2,4 à 1,6 µg/ml respectivement à la 24 et 48^{ème} heure. Ces concentrations sériques sont du même ordre de grandeur que les concentrations sériques mesurées lors de l'administration de ropivacaïne en péridurale (de 0,9 à 2,7 µg/L) (5). Donc même après une perfusion de ropivacaïne en cicatriciel sous le plan musculaire, les concentrations de ropivacaïne dans le lait maternel doivent être du même ordre de grandeur que lors de l'utilisation en péridurale.

Je reste à votre disposition pour tout complément d'information

Bien cordialement,

Nathalie Fouilhé Sam-Lai, Pharmacien

Références :

- (1) Base de données du CRAT
- (2) Matsota PK, Markantonis SL, Foustari MZ et al. Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery. Reg Anesth Pain Med. 2009;34:126-9
- (3) Bianconi M, Ferraro L, Traina G, Zanolli G, Antonelli T, Guberti A et al. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint replacement surgery. Br J Anaesth 2003 ; 91 : 830-5.
- (4) Beaussier M, El Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit J-X et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology 2007 ; 107 : 461-8.
- (5) Baselt 2008. Disposition of toxic drugs and chemicals in man

Annexe 4. Note d'information aux patientes

NOTE D'INFORMATION

ROPivacaïne par cathéter cicatriciel versus Morphine épidurale dans l'ANalgésie après Césarienne En cours de travail : ROMANCE ó CODE PROMOTEUR :38RC 14.176

Promoteur de la recherche : **CHU de Grenoble**

Investigateur principal : **Professeur PAYEN Jean-François, Chef du Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble ó CHU Grenoble, CS10217 38043 Cedex 09**

Madame,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Grenoble est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Vous allez accoucher à la maternité du CHU de Grenoble. Parfois, une césarienne s'avère nécessaire pour votre sécurité et/ou celle de votre bébé, et ce de manière imprévisible. Le cas échéant, elle est réalisée sous anesthésie péridurale le plus souvent.

Si une césarienne est réalisée, elle entraîne une douleur post-opératoire qu'il convient de traiter au mieux, afin de vous permettre de vous reposer et de vous occuper de votre enfant.

Il existe actuellement des médicaments (paracétamol, anti inflammatoires) qui sont efficaces pour traiter cette douleur, mais non suffisants durant les 2 premiers jours après une césarienne. Les anesthésistes ont alors le plus souvent recours à la morphine, injectée dans votre cathéter de péridurale, avant de retirer celui-ci. Ce traitement de référence est efficace, mais génère fréquemment des effets indésirables (nausées, prurit, somnolence, etc.) qui gênent souvent les jeunes mères.

Depuis de nombreuses années, anesthésistes et chirurgiens utilisent des cathéters (fins tuyaux en plastique) pour diffuser des anesthésiques locaux (ropivacaïne) directement dans les cicatrices, après plusieurs sortes d'opérations. Il est ainsi possible d'insensibiliser la zone opératoire durant les premiers jours après une opération, afin d'éviter des douleurs trop importantes. Cette anesthésie directe de la cicatrice a démontré son efficacité et sa sécurité dans le cadre de la césarienne. Elle ne gêne par ailleurs en rien l'allaitement maternel.

Ce traitement n'a toutefois pas été comparé au traitement le plus utilisé (la morphine péridurale), dans le cadre des césariennes non programmées.

Il nous paraît important de valider l'efficacité de ce traitement prometteur dans ce contexte.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Nous souhaitons évaluer ce traitement contre la douleur, dans le cadre des césariennes non programmées, sous anesthésie péridurale. Nous pensons que ce traitement est au moins aussi efficace que le traitement de référence (l'injection de morphine dans le cathéter de péridurale), tout en étant mieux toléré.

Il nous faut démontrer cela de manière scientifique, et c'est pourquoi nous réalisons cette étude.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Cette étude se déroule intégralement à l'Hôpital Couple-Enfant du CHU de Grenoble. Elle dure 18 mois, et porte sur 110 patientes.

L'étude est proposée aux patientes en début d'accouchement mais les patientes qui acceptent de participer à l'étude ne sont vraiment incluses qu'en cas de césarienne. Pour chaque patiente incluse, l'obstétricien laisse en place en fin de césarienne un cathéter au niveau de la cicatrice. Après l'opération, en salle de réveil, l'infirmière injecte un médicament dans le cathéter de péridurale, et une petite pompe en plastique (surnommée « biberon » car elle en a la forme) permet de diffuser durant 2 jours un autre médicament directement dans la cicatrice, via le cathéter cicatriciel.

Chaque patiente incluse reçoit soit le traitement de référence (morphine péridurale), soit le traitement à l'étude (ropivacaïne cicatricielle) de façon aléatoire mais pour rendre l'étude plus fiable, l'étude est faite « en double aveugle », c'est-à-dire que ni les soignants ni la patiente ne savent à quel groupe de traitement celle-ci appartient. Les patientes recevant de la morphine dans le cathéter de péridurale recevront un placebo dans le cathéter cicatriciel, et les patientes recevant un placebo dans le cathéter de péridurale recevront de la ropivacaïne dans le cathéter cicatriciel. Vous aurez également à disposition les autres médicaments habituellement prescrits contre la douleur. Notez que l'utilisation d'un cathéter cicatriciel n'a pas d'impact sur le risque infectieux ou encore la cicatrisation.

L'intensité de votre douleur, sa prise en charge et les éventuels effets indésirables seront relevés durant toute la durée des traitements (48 heures). Cette évaluation sera faite par les sages-femmes à la maternité, dans le cadre de la surveillance habituelle.

Enfin, la sage-femme retirera le cathéter de la cicatrice par simple traction, indolore.

Vous serez contactée par téléphone 3 mois après la naissance de votre enfant pour évaluer la douleur résiduelle.

Qui peut participer ?

Pour pouvoir participer à cette étude, il faut être majeure, ne pas avoir de gros problème de santé, avoir une césarienne inopinée, sous anesthésie péridurale, par voie sus-pubienne, être affiliée à la sécurité sociale, et avoir fourni son consentement éclairé, après avoir passé un examen médical obligatoire.

Toute personne participant à l'étude ne pourra pas participer à d'autres études jusqu'au 3^{ème} mois après la naissance. Aucune contrepartie financière n'est prévue, et aucun frais supplémentaire n'est engagé.

Que vous demandera-t-on ?

Vous disposez de tout le temps dont vous souhaitez pour prendre une décision. Le jour où vous vous rendez à la maternité pour accoucher, le médecin qui posera le cathéter de péridurale (si vous la souhaitez ou qu'elle vous a été conseillée par l'équipe médicale) vous demandera si vous souhaitez

participer à l'étude, *au cas où* vous auriez besoin d'une césarienne. Si votre réponse est oui, le médecin effectuera un examen médical obligatoire et vérifiera que vous ne présentez pas de contre-indication à un des médicaments utilisés dans l'étude (allergie aux anesthésiques locaux, au paracétamol, aux anti-inflammatoires, obésité, ulcère gastroduodénal, diabète, insuffisance rénale ou hépatique), puis vous signerez ensemble un formulaire de consentement, dont un exemplaire vous sera remis.

Si vous n'avez pas de césarienne (cas le plus probable), vous ne participerez pas à l'étude.

Si une césarienne s'avérait nécessaire, alors vous serez incluse dans l'étude (sauf contre-indication ou refus ultérieur de votre part).

L'obstétricien laissera alors en place un cathéter dans la cicatrice, à la fin de l'opération.

Une fois en salle de réveil, l'infirmière vous délivrera des médicaments dans ce cathéter cicatriciel, ainsi que dans celui de la péridurale (qui vous sera retiré avant de remonter en service de suite de couches). Ces médicaments auront été préparés par un médecin n'étant pas impliqué dans l'étude pour respecter le « double aveugle », et ni vous ni l'infirmière ne saurez de quels médicaments il s'agit. Soyez rassurée, si cela était nécessaire à votre prise en charge, il serait possible à tout moment de savoir quels traitements vous ont été délivrés.

Si le protocole d'étude était suspendu pour quelque raison que ce soit, vous continueriez de bénéficier de la meilleure prise en charge possible.

Durant les 2 premiers jours après la césarienne, les sages-femmes passeront régulièrement vous voir, comme elles le font habituellement, pour évaluer votre confort, et prendre en compte vos plaintes éventuelles. Toutes ces données seront consignées pour l'étude. Passée cette phase, le cathéter cicatriciel sera retiré.

Trois mois après votre césarienne, vous recevrez un appel téléphonique, en vue de vous poser quelques questions simples (durée moins de 2 minutes).

Quels sont les bénéfices attendus ?

Votre douleur sera prise en charge au mieux quel que soit le groupe de l'étude auquel vous ferez partie. Toutefois, si vous recevez l'anesthésie locale dans la cicatrice, nous pensons qu'elle sera aussi efficace que le traitement habituel (l'injection de morphine dans l'espace péridural), tout en provoquant moins d'effets indésirables.

Un bénéfice est par ailleurs attendu pour les femmes qui auront dans le futur une césarienne inopinée sous anesthésie péridurale, puisque cette étude teste une technique d'analgesie dont les effets indésirables attendus sont inférieurs à ceux des traitements jusqu'à présents utilisés.

En cas de positivité de l'étude, il est possible que l'utilisation de ces cathéters cicatriciels se généralise après les césariennes.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Vous n'aurez pas à réaliser d'examen particuliers en vue de l'étude. Les données relevées durant les visites en service de suite de couches sont celles habituellement recherchées : confort, douleur, effets indésirables. Ces visites dureront tout au plus quelques minutes supplémentaires, du fait de la nécessité de remplir un formulaire, et d'être exhaustif dans les questions qui vous seront posées à chaque visite (à 2 heures, 6 heures, 12 heures, 24 heures, puis 48 heures après la césarienne).

Le risque de toxicité générale liée au passage dans le sang d'anesthésique local est exceptionnel compte tenu des faibles doses utilisées et du mode d'administration. De même, la ropivacaïne passe en infime quantité dans le lait maternel, n'est pas absorbé par l'enfant et ne fait pas

courir de risque à votre nouveau-né. La participation à cette étude ne vous empêche aucunement d'allaiter.

Le risque d'infection lié à la présence du cathéter ou les problèmes de cicatrisation sont minimes compte tenu de son retrait rapide au bout de 48 heures.

Tout évènement indésirable serait immédiatement pris en charge et déclaré selon la législation en vigueur.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Si vous ne participez pas à l'étude, la prise en charge de la douleur en cas de césarienne se fera selon les habitudes du service, en accord avec les bonnes pratiques cliniques. Vous recevrez des antalgiques de palier I (paracétamol et anti-inflammatoires), et une injection de morphine dans le cathéter de péridurale.

En fonction du contexte de la césarienne et de vos antécédents, il pourra aussi vous être proposé l'utilisation d'une pompe à morphine, et/ou la réalisation d'une anesthésie locale de la cicatrice par une injection unique.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Grenoble vous propose de participer, un traitement informatique 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 seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Grenoble.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). 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 du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 23/07/2014 et l'autorisation de l'Agence de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) le 18/08/2014 (art L1121-4 du code de la santé publique),

- le promoteur de cette recherche, le CHU de Grenoble, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la SHAM (*n° contrat d'assurance*) (art L1121-10 du code de la santé publique),

- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),

- lorsque cette recherche sera terminée, vous pouvez être tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles. Pour cela, faites en la demande en contactant l'investigateur principal au numéro téléphonique : 04 76 76 92 88 (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions vivement d'avoir pris le temps de lire ces informations, quelle que soit votre décision finale.

Annexe 5. Formulaire de consentement des patientes

ROPivacaïne par cathéter cicatriciel versus Morphine épidurale dans l'ANalgésie après Césarienne En cours de travail : ROMANCE - CODE PROMOTEUR : 38RC 14.176

Promoteur de la recherche : CHU de Grenoble

Investigateur coordonnateur/principal : Pr Jean-François Payen

Je soussigné(e)(nom, prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr
.....

(nom, prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser ou d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 23/07/2014 et l'autorisation de l'ANSM le 18/08/2014 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (CHU de Grenoble) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM (numéro de contrat).

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose 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. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Si je décide d'interrompre ma participation à l'étude, j'accepte que mes données collectées jusqu'à ma décision soient utilisées pour la recherche, dans le cas contraire je dois en informer le médecin investigateur.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à l'article L1122-1 du code de la Santé Publique.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer au protocole de recherche *ROMANCE* oui non

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone :

Fait à le ____ ____ ____ ____ ____ Fait à
.....le ____ ____ ____ ____ ____

Signature du patient/sujet :

Signature du médecin :

- 1er feuillet (original) : à conserver à part par l'investigateur pendant 15 ans dans un lieu sûr fermant à clé
- 2ème feuillet : à remettre au patient/sujet après signatures

Annexe 6. Autorisation de l'ANSM

Fax émis par : 0155873309

ANSM/NEURHO

18-08-14 15:08

Pg: 1/1



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : 1
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 18/08/14

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	ROPivacaïne par cathéter cicatriciel versus Morphine épidurale dans l'ANalgésie après Césarienne En cours de travail.		
Promoteur	University Hospital of Grenoble		
Réf. Promoteur	38RC14.176 (ROMANCE)	N° EudraCT	2014-002044-41
		Réf. CPP	Non disponible
		Réf. ANSM	140768A-32
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH		Helene Sabbah-Guillaume University Hospital of Grenoble 00 334 76 76 84 56	
Dossier suivi par : Marie-Elise DE WILDE Tél : 33 (0) 1 55 87 36 08 Fax : 33 (0) 1 55 87 33 32		Fax	00 334 76 76 52 21
CPP destinataire en copie		Sud-Est V (Grenoble)	Fax 04 76 76 51 77

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 6 août 2014 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version 6.1 datée du 05/08/2014), suite à la demande de l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

La Directrice adjointe de la Direction des médicaments
en neurologie, psychiatrie, algologie, rhumatologie,
pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Nathalie RICHARD

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : **MS/ Réf ANSM du dossier Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/ Réf ANSM du dossier Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH au : 33 (0) 1 55 87 30 75.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Page 1 sur 1

Annexe 7. Autorisation du CPP Sud-Est V

2014

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES Sud Est V

Grenoble le, 23/07/2014

Président :
M. Jean GRUNWALD

Vice-Président :
Dr Daniel ANGLADE

Secrétaire Général :
Dr Dominique CHARLETY

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Joel JUGE

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :
cppsudest5@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06 50 85 79 26

Domiciliation :

CHU de Grenoble
Comité de Protection des
Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Adresse géographique :
R.C. Haut
Hall Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

N° SIRET : 130 016 017 00019
N°APE : 8412Z

IRB: 6705

14-CHUG-18/ Avis -1/2

Promoteur :
Madame H. SABBABH-GUILLAUME
Directrice de la Recherche Clinique et des
partenariats
CHU de Grenoble

25. Réf. CPP: 14-CHUG-18

Réf. Etude : ROMANCE
N° ID RCB : 2014- 002044-41

Documents fournis :
Protocole : version 6 du 16/06/2014

Lettre d'information au patient : version 6 du 16/06/2014 et version 7 du 15/07/2014

Formulaire de consentement : version 6 du 16/06/2014 et version 7 du 15/07/2014

Promoteur : CHU de Grenoble

Investigateur Principal : Pr Jean-françois Payen - CHU Grenoble,

Type Recherche Biomédicale : MEDICAMENT

Objet : **Avis favorable**

Madame,



Le Président du Comité, a donné un avis **FAVORABLE**, en date du **23 JUILLET 2014**, pour le protocole reçu le 18 Juin 2014, intitulé :

**Ropivacaïne par cathéter cicatriciel versus
Morphine épidurale dans l'Analgésie après Césarienne En cours
de travail**

après consultation des rapporteurs et examen par le Comité à la séance des 09/07/2014 et 23/07/2014.

Le promoteur est le CHU de Grenoble - CS 10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9.

L'investigateur est le Pr Jean-François PAYEN - Pôle Anesthésie- réanimation - Hôpital Couple Enfant - CHU Grenoble
RPPS : 10002987526

Les investigateurs associés sont au CHU de Grenoble - Pôle Anesthésie- réanimation - Hôpital Couple Enfant :

Dr BERGERET Sabine - RPPS : 100029899464
Dr CHIROSSEL Christine - RPPS : 1 0002976214
Dr RICHE Dominique - RPPS : 10002983491
Dr DAINOTTA Françoise - RPPS : 10002978962
Dr ROGE Ana - RPPS : 10003881157
Dr MITIFIOT Franck - RPPS : 10003136586

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale

Titulaire : Dr GRENIER Florian

Suppléants : Pr BOUGEROL Thierry

Dr KUENTZ François

2 - Médecin généraliste :

Suppléant : Dr FAURE Alain

3 - Pharmacien hospitalier

Titulaire : Mme CHARLETY Dominique

Suppléant : Mme DURAND Marjorie

4 - Infirmier :

Titulaire : Mr DESSUS Christophe

Suppléant : Mme CALVINO GÜNTHER Sylvia

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Suppléant : M RIBUOT Christophe

6 - Psychologue

Titulaire : M. GRUNWALD Jean

Suppléant : Mme NAEGELE Bernadette

7 - Travailleur social

Titulaire : Mme STEMPFLE Sandrine

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaire : Mme DUCKI Myriam

Suppléants : Mme BOUMAZA Assia

Dr JUGE Joël

9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : Mme PELLOUX Colette

Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

Je vous prie de croire, **Monsieur**, à l'expression de mes salutations distinguées.

**Le Président,
Jean GRUNWALD**



Annexe 8. Etiquetage des produits

Etude monocentrique ROMANCE Numéro 2014-00-2044-41

Morphine 1 mg/ml **vs** Sérum physiologique 0,9%, 2 ml solution injectable

Bolus péridural

Contenus dans une seringue de 2ml – Seringue H2



Investigateur : Pr Jean-François Payen

Centre n° 1

CHU Grenoble, Service de maternité

Médicament réservé uniquement à un essai clinique. Utilisation sous stricte surveillance médicale

Patient randomisé sous le N°xxx

Initiales Patient :

Préparation faite le : xx/xx/xxxx à xxhxx

Etude monocentrique ROMANCE Numéro 2014-00-2044-41

Naropéïne 2 mg/ml **vs** Sérum physiologique 0,9%, 10 ml solution injectable

Bolus cicatriciel

Contenus dans une seringue de 10ml – Seringue H0

Investigateur : Pr Jean-François Payen

Centre n° 1

CHU Grenoble, Service de maternité

Médicament réservé uniquement à un essai clinique. Utilisation sous stricte surveillance médicale

Patient randomisé sous le N°xxx

Initiales Patient :

Préparation faite le : xx/xx/xxxx à xxhxx

Etude monocentrique ROMANCE Numéro 2014-00-2044-41

Naropéïne 2 mg/ml **vs** Sérum physiologique 0,9%, 250 ml solution injectable

Entretien cicatriciel

Contenus dans un diffuseur élastomérique de 250 ml – Diffuseur H0

Investigateur : Pr Jean-François Payen

Centre n° 1

CHU Grenoble, Service de maternité

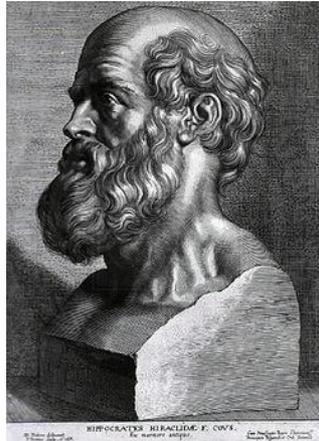
Médicament réservé uniquement à un essai clinique. Utilisation sous stricte surveillance médicale

Patient randomisé sous le N°xxx

Initiales Patient :

Préparation faite le : xx/xx/xxxx à xxhxx

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Ropivacaïne cicatricielle versus morphine péridurale dans l'analgésie après césarienne en cours de travail.

Introduction : La césarienne est une intervention chirurgicale courante et douloureuse. L'analgésie post-césarienne peut être optimisée en termes d'efficacité et de tolérance. L'utilisation de cathéters péricicatriciels permettant l'administration continue d'anesthésiques locaux pourrait être une alternative intéressante. L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'équivalence de l'analgésie fournie par l'administration péricicatricielle continue d'anesthésiques locaux comparée à l'injection péridurale de morphine, dans le cadre des césariennes non programmées, qui représentent 60 % des césariennes.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'un essai thérapeutique de non infériorité, mono centrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, de phase III. 110 patientes ayant une césarienne réalisée en cours de travail, sous anesthésie péridurale seront réparties en deux groupes : bolus de morphine péridurale ou infiltration continue de ropivacaïne dans un cathéter cicatriciel, dans les deux cas contre placebo. Le critère principal est l'EVA de mobilisation à H 24. Les effets indésirables seront relevés pendant toute la durée du traitement, et la satisfaction maternelle évaluée à H 48. D'éventuelles douleurs résiduelles seront également recherchées 3 mois après la césarienne.

Résultats : Cet essai thérapeutique a reçu les autorisations administratives: CPP Sud-Est V et ANSM. La première inclusion de patiente est prévue en Novembre 2014.

Discussion : L'infiltration cicatricielle continue, après les césariennes en cours de travail, comparée à la morphine péridurale (technique d'analgésie de référence dans ce contexte), pourrait apporter un effet antalgique au moins équivalent, plus prolongé et avec moins d'effets indésirables. Cela pourrait modifier les pratiques, selon la portée de l'étude. Le surcoût engendré par l'utilisation de cette technique doit être évalué dans une étude de type « coût-efficacité ».

Mots clés : césarienne, analgésie, infiltration cicatricielle continue, réhabilitation.