



Titre de l'essai: « Effets des variations du retour veineux sur Analgesia Nociception Index (ANI) au cours de l'anesthésie générale. »

Titre abrégé : « »

N° de code attribué par l'organisme responsable : 2013-13

N° ID :

Investigateur Principal :

- Pr. Benoit TAVERNIER, PU-PH, Chef de pôle
Pôle d'anesthésie-réanimation
Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille
59037 Lille cedex, France
Tél : 03 20 44 40 74 Fax : 03 20 44 65 64
benoit.tavernier@chru-lille.fr

Co-Investigateurs :

- Dr AnneMarie DEBAILLEUL, PH
Pôle d'anesthésie-réanimation
Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille
59037 Lille cedex, France
Tél : 03 20 44 66 14
am.debailleul@chru-lille.fr

- Dr Aurélie LAFANECHERE, PH
Service d'anesthésie en neurochirurgie
Pôle d'anesthésie-réanimation
Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille
59037 Lille cedex, France
aurelie.lafanechere@chru-lille.fr

- Dr Hélène LE FRECHE, CCUAH
Service d'anesthésie en neurochirurgie
Pôle d'anesthésie-réanimation
Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille
59037 Lille cedex, France
helene.lefreche@chru-lille.fr

- Dr Mathieu JEANNE, PH
Clinique d'anesthésie-réanimation
Pôle d'anesthésie - réanimation
Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille
59037 Lille cedex, France
mathieu.jeanne@chru-lille.fr

Responsable scientifique :

- Pr Benoit TAVERNIER, PU-PH, Chef de pôle
Pôle d'anesthésie-réanimation
Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille
59037 Lille cedex, France
Tél : 03 20 44 40 74 Fax : 03 20 44 65 64
benoit.tavernier@chru-lille.fr

Promoteur de l'étude :

- CHRU de Lille
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
2 avenue Oscar Lambret
59037 LILLE Cedex
Tél : 03 20 44 69 59

Expertisé par la Fédération de Recherche Clinique du CHRU de Lille.

Version N° 1

Date : xx/xx/xxxx

Date et signature

Sommaire

I. Synopsis.....	5
II. Rationnel.....	8
III. Objectif de la recherche.....	9

1. Objectif principal.....	9
2. Objectifs secondaires et les hypothèses générées.....	9
IV. Conception de la recherche.....	10
1. Caractéristiques générales de l'étude.....	10
2. Définition de la population étudiée.....	10
a. Critères d'inclusion.....	10
b. Critères de non-inclusion.....	10
3. Critères d'évaluation.....	10
a. Critère principal permettant de répondre à l'objectif principal.....	11
b. Critère(s) secondaire(s) permettant de répondre à (aux) objectif(s) secondaire(s).....	11
4. Calcul du nombre de sujets.....	11
5. Méthode et stratégie d'analyse.....	11
a. Recueil des données.....	11
b. Analyse des données.....	11
c. Stockage des données.....	12
V. Logistique de l'étude.....	12
1. Equipes participantes et expérience de l'équipe dans le domaine.....	12
2. Lieux de réalisation de la recherche.....	12
3. Déroulement pratique de la recherche.....	12
4. Durée.....	13
5. Critères d'arrêt de participation à l'étude.....	14
6. Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion.....	14
7. Bénéfices, risques et contraintes de l'étude.....	14
8. Comité de surveillance indépendant.....	14
VI. Dispositif médical.....	14
VII. Evènements indésirables.....	14
1. Définition.....	14
2. Evènements indésirables et risques liés au protocole.....	15
3. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables.....	15
VIII. Droits d'accès aux données et documents sources.....	16
IX. Contrôle et assurance qualité.....	16
1. Déroulement de l'essai.....	17
2. Monitoring de l'étude.....	17
3. Clôture de l'étude.....	17
X. Considérations éthiques et légales.....	18
XI. Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche.....	19
XII. Financement et assurance.....	19
1. Financement.....	19

2. Assurance.....	20
XIII. Publications – Valorisation.....	20
XIV. Annexes.....	20
Annexe 1.....	21
Annexe 2.....	22
Annexe 3 : Bibliographie.....	23

I. Synopsis

PROMOTEUR	CHRU de Lille
TITRE	Effets des variations du retour veineux sur Analgesia Nociception Index (ANI) au cours de l'anesthésie générale
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Pr. Benoit TAVERNIER
NOMBRE DE CENTRES	Monocentrique, CHRU de Lille
TYPE D'ETUDE	Etude prospective interventionnelle non contrôlée ouverture monocentrique
OBJECTIFS	<u>Principal</u> : déterminer si des variations rapides du retour veineux influencent la valeur de l'ANI chez des

	<p>patients sous anesthésie générale.</p> <p><u>Secondaires:</u> - Comparer cet effet sur l'ANI à celui induit par un stimulus nociceptif calibré.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher une corrélation entre variations du retour veineux et variations de l'ANI. - Confronter la variation d'ANI à la variabilité basse fréquence de la pression artérielle (reflet de l'activité sympathique).
PLAN EXPERIMENTAL	Étude interventionnelle non contrôlée prospective ouverte monocentrique.
CRITERES D'EVALUATION	<p><u>Critère de jugement principal</u> variation d'ANI ("Δ ANI") induite par le passage de la position T (30°) à la position antiT (+30°)</p> <p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Δ ANI induit par le passage de la position H (0°) à T (30°) - Δ ANI induit par le passage de la position T (30°) à antiT (+30°) - variation de VPP (Δ VPP) durant le passage de T (-30°) à antiT (+30°) (pour rechercher une corrélation avec Δ ANI) - Δ ANI induit par le stimulus nociceptif standardisé : pour comparaison avec les Δ ANI induits par les différentes mobilisations de la table et détermination de la meilleure valeur seuil de Δ ANI pour discriminer entre stimulation nociceptive et diminution du retour veineux (courbe ROC). - évolution de la variabilité basse fréquence de la pression artérielle. <p><u>Etude ancillaire :</u> Dans un second temps, les mesures recueillies seront utilisées pour répondre à deux questions associées à ce protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude des variations de la PetCO₂ lors des variations de la VPP induites par les manœuvres de mobilisation de la table. - Observation de la PAI au décours de la stimulation nociceptive standardisée.
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patients soumis à une intervention neurochirurgicale (intracrânienne ou rachidienne) programmée en décubitus dorsal nécessitant un monitoring de la PAI. - Patients âgés de 18 ans à 70 ans, homme ou femme. - Patients ayant une couverture sociale. - Patients capables de fournir un consentement libre et éclairé.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du rythme cardiaques, pacemaker. - atteinte potentielle du système nerveux autonome : diabète, alcoolisme chronique, douleur chronique - traitement habituel par bêtabloquant - administration de drogue anticholinergique avant les mesures - hypertension intracrânienne. - patients âgés de moins de 18 ans et de plus de 70 ans. - Femme enceinte allaitante. - Refus du patient.

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients incapables de consentir. - Patients privés de liberté.
NOMBRE DE PARTICIPANTS	30 (étude pilote)
STRATEGIE D'ANALYSE STATISTIQUE	Après détermination de la distribution Gaussienne ou non des résultats (test de KolmogorovSmirnov), les valeurs de l'ANI lors des changements de position (Δ ANI) seront comparées à celle induites par le stimulus douloureux de référence par un test de Student pour mesures appariées (ou un test non paramétrique pour échantillons appariés de Wilcoxon), chaque patient étant son propre témoin. Les recherches de corrélation entre Δ ANI et Δ VPP utiliseront des tests adaptés (test de corrélation de Pearson ou des rangs de Spearman). Le seuil de significativité (risque alpha) sera de 0,05 (avec hypothèse bilatérale).
PROCEDURE D'INVESTIGATION SPECIFIQUE A L'ETUDE ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE	<p><u>Induction anesthésique (protocole du service)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - patient sur la table opératoire (position horizontale) en décubitus dorsal. - monitoring initial : scope avec mesure de la fréquence cardiaque (FC), saturation pulsée en oxygène (SpO₂), pression artérielle non invasive, index bispectral (BIS). - pose d'une voie veineuse périphérique. - préoxygénation sur circuit principal ou accessoire du ventilateur, pour obtenir fraction expirée en oxygène d'au moins 90 %. - induction et entretien de l'anesthésie par propofol en AIVOC et rémifentanil en AIVOC, utilisation de curare selon choix de l'anesthésiste en charge du patient. - intubation orotrachéale et ventilation avec un volume courant à 8 mL/kg de poids théorique et une fréquence respiratoire réglée pour obtenir une pression expirée en CO₂ (PetCO₂) entre 30 et 35 mmHg. - ajustement de la concentration cible de propofol pour un BIS entre 40 et 50 et maintien d'une concentration cible de rémifentanil à 3 ng/L (sauf justification de l'anesthésiste en charge du patient ; pas d'impact sur le protocole). <p><u>Monitoring complémentaire (relevant de la pratique clinique habituelle pour les patients éligibles)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pose d'un cathéter artériel radial pour mesure de la pression artérielle invasive (PAI), après vérification d'une suppléance ulnaire par le test de Allen homolatéral. Monitoring de la VPP (moniteur Philips IntelliVue MP 30). - température corporelle par sonde œsophagienne ou rectale. - branchement de l'ANI (moniteur MetroDoloris connecté au scope standard). <p><u>Mesures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'enregistrement continu des paramètres hémodynamiques (FC, SpO₂, PAI, VPP), BIS, de l'ANI (ANI instantané et ANI moyenné), des paramètres de ventilation (volume courant, fréquence respiratoire, pressions des voies aériennes, PetCO₂) et de température corporelle est acquis par les différents moniteurs mis en place.

	<ul style="list-style-type: none"> - Temps des mesures : •"Base 1" : En décubitus dorsal horizontal après une période de stabilisation des valeurs mesurées pendant au moins une minute. •"Stim" : lors d'un stimulus douloureux standardisé d'intensité moyenne par un appareil dédié à cet usage sous anesthésie générale (stimulation électrique cutanée, en regard du nerf cubital, par tétanos de 60 mA durant 5 sec; AlgiScan, IDMed, France). La réponse attendue de l'ANI est une diminution rapide, avec retour à la valeur antérieure en moins de 3 min; c'est la valeur d'ANI la plus basse (réponse maximale) qui sera retenue pour l'étude. •"Base 2" : après retour de l'ANI à sa valeur initiale et période de stabilité des paramètres hémodynamiques d'au moins une minute, recueil de l'ensemble des mesures. •"Trend" : Passage en position T (position déclive, "tête en bas", de 30°) : enregistrement des mesures après stabilisation des paramètres (1 à 2 min). •"antiTrend" : Passage en position antiT (+30°) : enregistrement des mesures après stabilisation des paramètres (1 à 2 min). •"Base 3" : Retour à la position horizontale, dernière série de mesures.
EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES LIES À LA RECHERCHE	<p>Aucun bénéfice individuel direct n'est attendu.</p> <p style="text-align: center;">Risque: Hypotension artérielle induite par la position anti-Trendelenbourg (+30°)</p>
PERIODE D'EXCLUSION	Pas d'interdiction de participation simultanée à une autre recherche.
JUSTIFICATION DE LA CONSTITUTION OU NON D'UN COMITE DE SURVEILLANCE	Il n'est pas nécessaire de mettre en place un comité de surveillance.
DUREE DE L'ETUDE	12 mois

II. Rationnel

Les analgésiques morphiniques font partie intégrante de la majorité des anesthésies générales réalisées pour une intervention chirurgicale. Cependant des doses mal adaptées peuvent provoquer soit une antalgie incomplète (en cas de dose insuffisante), soit favoriser la survenue d'effets indésirables (en cas de dose excessive), à court terme (hypotension artérielle et bradycardie, retard de réveil, nausées et vomissements ...) et à long terme (hyperalgésie).

Alors que chez le sujet conscient la prescription d'antalgique peut être adaptée assez précisément selon le ressenti de la douleur (échelles subjectives ou comportementales), la décision d'administration de morphiniques pendant l'anesthésie générale ne peut se baser que sur des paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque et pression artérielle) qui traduisent la réponse végétatives à un stimulus douloureux, mais qui ne sont ni sensibles ni spécifiques.

L'Analgesia Nociception Index (ANI) est un outil développé par le CHRU de Lille et aujourd'hui proposé pour le monitoring de la balance analgésie-nociception. Il est calculé à partir de l'analyse de la variabilité sinusale de la fréquence cardiaque dans sa composante haute fréquence (1), et quantifie de ce fait le tonus parasympathique relatif du patient. L'ANI est exprimé par un nombre sans

dimension, qui peut varier entre 0 (tonus parasympathique abaissé, analgésie insuffisante) et 100 (prédominance parasympathique, analgésie efficace voire excessive). Il existe donc une corrélation négative entre l'intensité d'une stimulation nociceptive (pour un niveau d'analgésie donné) et l'ANI : l'ANI diminue quand la balance analgésie/nociception penche vers la nociception (2).

Nous avons montré que l'ANI est plus sensible que le monitoring hémodynamique conventionnel (fréquence cardiaque, pression artérielle) pour détecter ce déséquilibre analgésie/nociception sous anesthésie générale (3). En particulier, un stimulus nociceptif standardisé induit chez la majorité des patients anesthésiés une diminution rapide et transitoire de l'ANI sans variation de la fréquence cardiaque. En revanche, la spécificité de cet indice n'a pas encore été évaluée. Or, le système nerveux autonome peut être influencé par des stimuli divers autres que la douleur comme, en premier lieu au bloc opératoire, les variations hémodynamiques secondaires à des variations de la volémie efficace, et donc du retour veineux. La diminution du retour veineux entraîne en effet une réponse du système nerveux autonome, avec, principalement, une stimulation du système sympathique, mais aussi une inhibition du parasympathique (4,5). Des études ont déjà montré que la variabilité sinusale de la fréquence cardiaque est influencée par l'hypovolémie chez des patients conscients (6,7). Chez le sujet anesthésié, alors que la réponse du système nerveux autonome aux variations de retour veineux est théoriquement très atténuée, une étude portant sur une autre méthode de monitoring de la réaction neurovégétative à la douleur, le Surgical Pleth Index (SPI), a montré une modification du SPI au cours de l'hypovolémie (8). La réponse de l'ANI dans ces conditions n'est pas connue, et ne peut être déduite de l'étude précédente, dans la mesure où le SPI prend en compte la composante sympathique du système nerveux autonome de façon a priori plus importante que l'ANI.

Ainsi, la littérature fournit des arguments expérimentaux et cliniques permettant de penser que l'ANI, moniteur dont l'objectif est d'évaluer la balance analgésie/nociception de façon sensible et spécifique, pourrait être influencé par les variations de retour veineux secondaires à des variations de la volémie. Ce travail a donc pour objectif de caractériser les éventuels effets de variations du retour veineux sur l'ANI, au cours de l'anesthésie générale.

L'hypovolémie n'étant pas quantifiable de façon simple et reproductible en clinique, nous induirons dans cette étude des modifications du retour veineux par simples changements d'inclinaison de la table opératoire (4, 5, 9,10). Les variations du retour veineux ont un impact sur le débit cardiaque (DC) en modifiant la précharge ventriculaire, notion qui est définie comme la "précharge dépendance" du DC (11). Cette "précharge dépendance" du DC peut être quantifiée de façon fiable par la mesure automatisée de la variation respiratoire de la pression artérielle pulsée (VPP) chez le patient sous anesthésie générale en ventilation contrôlée (12,14). Nous avons également récemment montré qu'une diminution d'au moins 5% de la VPP au cours d'un remplissage vasculaire témoignait d'une augmentation d'au moins 15% du DC avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90% (15). Dans le présent travail, les variations du retour veineux induites par la mobilisation de la table opératoire seront donc attestées et quantifiées par les variations induites de la VPP. Enfin, pour compléter l'interprétation des variations éventuelles de l'ANI au cours des manœuvres, nous enregistrerons simultanément la courbe de pression artérielle, afin d'en analyser a posteriori la variabilité spontanée par analyse de Fourier, permettant de quantifier la composante basse fréquence, indice de l'activité sympathique du système nerveux autonome.

Au total, cette étude quantifiera, chez chaque patient, la variation d'ANI observée au cours des changements de position de la table d'opération pour, notamment, les comparer à celle induite lors d'une stimulation nociceptive standardisée ("contrôle positif") réalisée quelques minutes auparavant. Les variations d'ANI par mobilisation de la table seront confrontées, si elles surviennent, aux variations de VPP induites par ces mobilisations. Ce travail fournira, pour la première fois, des données objectives sur la spécificité de l'ANI pour la détection et la caractérisation du déséquilibre de la balance analgésienociception.

III. Objectif de la recherche

1. Objectif principal

Déterminer si des variations rapides du retour veineux influencent la valeur de l'ANI chez des patients sous anesthésie générale.

2. Objectifs secondaires et les hypothèses générées

- Comparer cet effet sur l'ANI à celui induit par un stimulus nociceptif calibré
- Rechercher une corrélation entre variations du retour veineux et variations de l'ANI
- Confronter la variation d'ANI à la variabilité basse fréquence de la pression artérielle (reflet de l'activité sympathique).

IV. Conception de la recherche

1. Caractéristiques générales de l'étude

Type d'étude : Étude interventionnelle non contrôlée prospective ouverte monocentrique.

2. Définition de la population étudiée

a. Critères d'inclusion

- Patients soumis à une intervention neurochirurgicale (intracrânienne ou rachidienne) programmée en décubitus dorsal nécessitant un monitoring de la PAI.
- Patients âgés de 18 ans à 70 ans, homme ou femme.
- Patients ayant une couverture sociale.
- Patients capables de fournir un consentement libre et éclairé.

b. Critères de non-inclusion

- Troubles du rythme cardiaques, pacemaker.
- Atteinte potentielle du système nerveux autonome : diabète, alcoolisme chronique, douleur chronique.
- Traitement habituel par bêtabloquant.
- Administration de drogue anticholinergique avant les mesures.
- Hypertension intracrânienne.
- Patients âgés de moins de 18 ans et de plus de 70 ans.
- Femme enceinte allaitante.
- Refus du patient.
- Patients incapables de consentir.
- Patients privés de liberté.

3. Critères d'évaluation

a. Critère principal permettant de répondre à l'objectif principal

Variation d'ANI ("Δ ANI") induite par le passage de la position de Trendelenburg (« T », 30°) à la position d'antiTrendelenburg (« antiT », +30°).

b. Critère(s) secondaire(s) permettant de répondre à (aux) objectif(s) secondaire(s)

- Δ ANI induit par le passage de la position horizontale au Trendelenburg
- Δ ANI induit par le passage de la position de Trendelenburg à la position d'antiTrendelenburg.
- Variation de VPP (Δ VPP) durant le passage de Trendelenburg à antiTrendelenburg pour recherche corrélation avec Δ ANI).
- Δ ANI induit par le stimulus nociceptif standardisé, pour comparaison avec les Δ ANI induits par les différentes mobilisations de la table et détermination de la meilleure valeur seuil de Δ ANI pour discriminer entre stimulation nociceptive et diminution du retour veineux (courbe ROC).
- Confrontation de Δ ANI avec l'évolution de la variabilité basse fréquence de la pression artérielle (analyse qualitative).

Etude ancillaire :

Dans un second temps, les mesures recueillies seront utilisées pour répondre à deux questions associées à ce protocole :

- Étude des variations de la PetCO₂ lors des variations de la VPP induites par les manœuvres de mobilisation de la table.
- Observation de la PAI au décours de la stimulation nociceptive standardisée.

4. Calcul du nombre de sujets

La diminution attendue d'ANI en réponse au stimulus nociceptif calibré (contrôle positif) est de 20 ± 5 UA. La réponse aux modifications de retour veineux n'est pas connue. C'est pourquoi nous réalisons cette étude pilote et le nombre de sujets nécessaire est fixé arbitrairement à 30 patients.

5. Méthode et stratégie d'analyse

a. Recueil des données

Les données recueillies concernant les paramètres de ventilation et la fréquence cardiaque serviront à affirmer la validité de la mesure de la VPP. Les paramètres hémodynamiques « standards » (PAI, FC) serviront à interpréter les chiffres de l'ANI.

La VPP servira à apprécier le retentissement des mobilisations de la table opératoire sur le retour veineux et le débit cardiaque (cf. plus haut).

La température corporelle et la PetCO₂ (qui font par ailleurs partie de la surveillance standard au bloc opératoire) seront enregistrées car susceptibles d'influencer le système nerveux autonome.

Les caractéristiques des patients serviront à décrire la population étudiée.

b. Analyse des données

Après détermination de la distribution Gaussienne ou non des résultats (test de Kolmogorov-Smirnov), les valeurs de l'ANI lors des changements de position (Δ ANI) seront comparées à celle induites par le stimulus douloureux de référence par un test de Student pour mesures appariées (ou un test non paramétrique pour échantillons appariés de Wilcoxon), chaque patient étant son propre témoin. Les recherches de corrélation entre Δ ANI et Δ VPP utiliseront des tests adaptés (test de corrélation de Pearson ou des rangs de Spearman).

Le seuil de significativité (risque alpha) sera de 0,05 (avec hypothèse bilatérale).

Les résultats seront rapportés en moyenne et DS (ou médianes et interquartiles) pour les variables quantitatives, en fréquence et IC95% pour les variables qualitatives.

L'analyse des données sera réalisée par Samuel Degoul et Benoit Tavernier, après validation du choix des tests en lien avec le Département de Biostatistique du CHRU de Lille.

Ces analyses ne nécessitent aucune mesure ou intervention supplémentaire de quelque sorte que ce soit. Elles ne nécessitent que d'analyser différemment les données recueillies dans l'étude principale.

c. Stockage des données

Le recueil des antécédents du sujet et la vérification des données enregistrées sur le cahier d'observation seront réalisés à partir du dossier d'anesthésie informatisé du CHU de Lille (logiciel Diane®).

Le recueil des données informatiques sera fait à partir du CRF sur une base de données de l'investigateur, dont l'accès sera protégé par une méthode de chiffrement informatique (logiciel TrueCrypt®).

V. Logistique de l'étude

1. Equipes participantes et expérience de l'équipe dans le domaine

- Pr Tavernier Benoît, chef du pôle d'anesthésieréanimation, hôpital Roger Salengro.
- Dr Debailleul AnneMarie, chef de service d'anesthésie en neurochirurgie, hôpital Roger Salengro.
- Dr Lafanechère Aurélie, PH, service d'anesthésie en neurochirurgie, hôpital Roger Salengro.
- Dr Le Frêche Hélène, CCUAH, service d'anesthésie en neurochirurgie, hôpital Roger Salengro.
- Dr Jeanne Mathieu, PH, Clinique d'anesthésieréanimation, hôpital Roger Salengro, et CICIT INSERM 807.
- M Degoul Samuel, interne, Clinique d'anesthésieréanimation, hôpital Roger Salengro.

2. Lieux de réalisation de la recherche

La recherche se déroulera au bloc opératoire de neurochirurgie du CHRU de Lille.

3. Déroulement pratique de la recherche

Induction anesthésique (protocole du service)

- patient sur la table opératoire (position horizontale) en décubitus dorsal.
- monitoring initial : scope avec mesure de la fréquence cardiaque (FC), saturation pulsée en oxygène (SpO2), pression artérielle non invasive, index bispectral (BIS).
- pose d'une voie veineuse périphérique.
- préoxygénation sur circuit principal ou accessoire du ventilateur, pour obtenir fraction expirée en oxygène d'au moins 90 %.
- induction et entretien de l'anesthésie par propofol en AIVOC et rémifentanil en AIVOC, utilisation de curare selon choix de l'anesthésiste en charge du patient.
- intubation orotrachéale et ventilation avec un volume courant à 8 mL/kg de poids théorique et une fréquence respiratoire réglée pour obtenir une pression expirée en CO2 PetCO2) entre 30 et 35 mmHg.
- ajustement de la concentration cible de propofol pour un BIS entre 40 et 50 et maintien d'une concentration cible de rémifentanil à 3 ng/L (sauf justification de l'anesthésiste charge du patient ; pas d'impact sur le protocole).

Monitoring complémentaire (relevant de la pratique clinique habituelle pour les patients éligibles)

- pose d'un cathéter artériel radial pour mesure de la pression artérielle invasive (PAI), après vérification d'une suppléance ulnaire par le test de Allen homolatéral. Monitoring de la VPP (moniteur Philips IntelliVue MP 30).
- température corporelle par sonde œsophagienne ou rectale.
- branchement de l'ANI (moniteur MetroDoloris connecté au scope standard).

Mesures

- L'enregistrement continu des paramètres hémodynamiques (FC, SpO₂, PAI, VPP), BIS, de l'ANI (ANI instantané et ANI moyenné), des paramètres de ventilation (volume courant, fréquence respiratoire, pressions des voies aériennes, PetCO₂) et de température corporelle est acquis par les différents moniteurs mis en place.
- Temps des mesures :
 - "Base 1" : En décubitus dorsal horizontal après une période de stabilisation des valeurs mesurées pendant au moins une minute.
 - "Stim" : lors d'un stimulus douloureux standardisé d'intensité moyenne par un appareil dédié à cet usage sous anesthésie générale (stimulation électrique cutanée, en regard du nerf cubital, par tétanos de 60 mA durant 5 sec; AlgiScan, IDMed, France). La réponse attendue de l'ANI est une diminution rapide, avec retour à la valeur antérieure en moins de 3 min; c'est la valeur d'ANI la plus basse (réponse maximale) qui sera retenue pour l'étude.
 - "Base 2" : après retour de l'ANI à sa valeur initiale et période de stabilité des paramètres hémodynamiques d'au moins une minute, recueil de l'ensemble des mesures.
 - "Trend" : Passage en position T (position déclive, "tête en bas", de 30°) : enregistrement des mesures après stabilisation des paramètres (1 à 2 min).
 - "antiTrend" : Passage en position antiT (+30°) : enregistrement des mesures après stabilisation des paramètres (1 à 2 min).
 - "Base 3" : Retour à la position horizontale, dernière série de mesures.

4. Durée

- L'étude s'arrêtera lorsque 30 patients auront été inclus, mais ne devra pas dépasser 12 mois.
- La durée d'analyse est prévue de 4 mois.

5. Critères d'arrêt de participation à l'étude

- nécessité de modifier les doses d'hypnotiques ou d'analgésiques pendant la procédure.
- nécessité d'administrer un médicament interférant avec le système nerveux autonome (anticholinergique ou sympatomimétique en particulier) pendant la procédure.

Chaque sujet pourra sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur principal mais aussi par décision d'un co-investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il est mentionné dans le formulaire de recueil du consentement.

6. Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion

Pas d'interdiction de participation simultanée à une autre recherche.

Les patients peuvent également participer à un autre projet recherche sous réserve de pouvoir respecter les critères d'inclusion et de non-inclusion de celle-ci.

7. Bénéfices, risques et contraintes de l'étude

Aucun bénéfice individuel direct n'est attendu.

Niveaux de risque :

Hypotension artérielle induite par la position antiTrendelenbourg (+30°) : cette position est utilisée en routine pendant plusieurs dizaines de minutes pour la réalisation de certains actes chirurgicaux (gynécologie, orthopédie,...) sous anesthésie générale, où elle peut nécessiter d'adapter les doses de médicaments utilisés afin de maintenir une pression artérielle suffisante. Dans le cas de cette étude, la position « antiTrend » n'est pas destinée à durer plus de 3 minutes. En cas de mauvaise tolérance hémodynamique, la table opératoire peut être rapidement remplacée en position 0°, ce qui doit corriger immédiatement une hypotension. Le risque associé à cette procédure paraît donc extrêmement faible.

8. Comité de surveillance indépendant

Étant donné que les événements indésirables attendus des procédures réalisées (changements de position de la table opératoire, tétanos) sont le plus souvent bénins et surviennent fréquemment dans la prise en charge habituelle des patients dont les investigateurs ont l'habitude, il n'est pas nécessaire de mettre en place un comité de surveillance des événements indésirables.

VI. Dispositif médical

Le monitoring hémodynamique et respiratoire utilisera le moniteur habituel du patient (station d'anesthésie Kion, Maquet, France).

Les mesures spécifiques du protocole utiliseront des appareils déjà en fonction dans le Service, référencés à l'équipement biomédical du Pôle et utilisés dans les conditions habituelles de la pratique.

- VPP : moniteur MP30 IntelliVue (Philips, France) (moniteur de transport du Service de Réanimation Neurochirurgicale)

- ANI : moniteur MetroDoloris (Loos, France, marquage CE de classe IIa), moniteur de la Clinique d'Anesthésie réanimation Roger Salengro

- Stimulus nociceptif standardisé (stimulation électrique cutanée, en regard du nerf cubital, par tétanos de 60 mA durant 5 sec) : AlgiScan (IDMed, France, marquage CE de classe IIa), appareil de la Clinique d'Anesthésie Réanimation Roger Salengro

L'enregistrement de la courbe de pression artérielle sera acquis sur un microordinateur du CICIT INSERM 807 connecté au moniteur Philips, via un logiciel spécifique développé par le laboratoire.

VII. Evènements indésirables

1. Définition

Événement indésirable : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable : tout événement indésirable dû à la recherche.

Événement ou effet indésirable grave : tout événement ou effet indésirable qui :

- entraîne la mort ;
- met en jeu le pronostic vital de la personne qui se prête à la recherche ;
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une l'hospitalisation ;
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable ;
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée ;
- est jugé comme grave sur le plan médical par l'investigateur.

Effet indésirable inattendu : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.

2. Evènements indésirables et risques liés au protocole

- Hypotension artérielle importante (pression artérielle moyenne inférieure à 55 mmHg) lors du passage en position antiT. Conduite à tenir : remise en position horizontale. Si persistance, remplissage par NaCl 0,9 % 500 mL sur 10 minutes si la VPP est supérieure à 10 %, éphédrine IVD par bolus de 3 à 6 mg toutes les 3 minutes, diminution de la concentration cible de propofol si le BIS est inférieur à 30 ou diminution de la vitesse d'administration du rémifentanyl.
- Pas d'effet indésirable grave attendu.

3. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables

Déclaration des événements et effets indésirables graves

Pour chaque événement ou effet indésirable grave, le promoteur évalue la gravité et lien de causalité entre l'événement ou l'effet indésirable et :

- le(s) acte(s) pratiqué(s) au cours de l'étude ;
- ou le protocole,

ainsi que le caractère inattendu.

Les modalités de déclaration de vigilance au CPP et à l'ANSM devront répondre à la réglementation en vigueur (Article L.1123-8 et R.1123-32 du CSP).

Déclaration aux investigateurs

Le promoteur informera tous les investigateurs de l'étude concernant des événements ou effets indésirables graves qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Rapport annuel de sécurité

Une fois par an pendant toute la durée de l'essai, ou sur demande, le promoteur transmet à l'ANSM et au CPP un **rapport de sécurité**. Ce rapport de sécurité comprendra notamment une analyse globale du profil de sécurité du protocole de l'étude prenant en compte toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité. Les informations de sécurité apparaîtront sous forme de tableaux de synthèse résumant les événements ou effets indésirables graves survenus dans la recherche biomédicale.

VIII. Droits d'accès aux données et documents sources

L'investigateur garantit l'accès aux données sources pour le moniteur, l'auditeur ou l'inspecteur de l'autorité administrative compétente.

Il s'engage à accepter les contrôles du promoteur et à fournir l'accès aux données sources (dossiers médicaux, fichiers informatiques, documents de l'étude...). Lors de ces visites sur site en accord avec l'investigateur, les éléments suivants sont revus :

- respect du protocole et des procédures qui y sont rattachées
- assurance qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données, contrôle des documents sources.

IX. Contrôle et assurance qualité

L'investigateur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les procédures mises en application au sein de la fédération de Recherche Clinique du CHRU de Lille et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, à la dernière révision de la Déclaration d'Helsinki, ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

La démarche Assurance Qualité qui sera mise en œuvre permet de prendre en charge les sujets se prêtant aux recherches dans les meilleures conditions de sécurité et de respect des règles médico-réglementaires.

1. Déroulement de l'essai

Les observations médicales seront conservées dans le dossier du patient, les données concernant l'étude seront reportées sur les cahiers d'observation prévus pour l'étude, selon les bonnes pratiques cliniques, reprenant les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Tout écart au protocole sera notifié ainsi que sa raison. Le recueil des données devra être exhaustif et sera régulièrement vérifié par un Assistant de Recherche Clinique selon les procédures du protocole (si applicable).

2. Monitoring de l'étude

Le monitoring de l'essai sera effectué selon le plan de monitoring validé avant le début de la recherche ou sur déclenchement spécifique par un ARC du promoteur. Il sera fonction des inclusions réalisées dans l'étude.

Une réunion de mise en place avec l'investigateur principal aura lieu avant le début de l'essai (rappel des BPC, organisation de la recherche, monitoring prévu).

L'investigateur informe le promoteur en temps réel des inclusions réalisées.

Lors des visites de monitoring sur site, les ARC devront pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus ;
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients ;
- le classeur investigateur.

Le monitoring vérifiera au minimum les 6 points suivants :

- l'existence des patients, l'information et la présence des consentements éclairés signés ;
- le respect des critères d'inclusion ;
- le critère principal de jugement ;
- la surveillance et la déclaration des EIG ;
- la survenue de faits nouveaux nécessitant le dépôt d'un amendement ;
- la gestion et le monitoring des pharmacies.
- La gestion et le contrôle du dispositif médical

3. Clôture de l'étude

A la fin de l'essai, des procédures de clôture seront appliquées, avec classement de tous les documents et des données sources. Une fois l'analyse finale effectuée et validée, l'ensemble du dossier et des données sont scellés et archivés selon des procédures spécifiques dans des locaux sécurisés.

X. Considérations éthiques et légales

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur est responsable du déroulement de l'essai.

L'investigateur s'engage :

- à garder des données sources ainsi que les documents administratifs relatifs au protocole ;
- à ne pas inclure de volontaire avant la réception des autorisations officielles du CPP et de l'autorité compétente ;
- à respecter le protocole ;
- à conduire l'étude suivant les principes moraux, réglementaires, éthiques et scientifiques qui régissent la recherche clinique ;
- à recueillir le consentement éclairé et écrit de chaque volontaire ;
- à rapporter tout événement indésirable grave.

Les sujets auront une information complète orale et écrite, en des termes compréhensibles, précisant le déroulement de l'essai. Une lettre d'information devra être remise au sujet par l'investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude.

Un consentement éclairé (en annexe du protocole) signé sera recueilli pour chaque sujet avant leur entrée dans l'étude. Aucun acte spécifique au protocole ne devra commencer sans l'accord signé du patient.

La lettre d'information et le formulaire de consentement seront établis en 3 exemplaires dont un exemplaire sera remis au sujet, un exemplaire sera conservé par l'investigateur qui transmettra le dernier exemplaire au promoteur, dans une enveloppe sous pli scellée. (Cette enveloppe sera conçue de telle sorte qu'elle ne puisse être refermée et scellée à nouveau après ouverture).

Le consentement sera signé par l'investigateur ou le médecin qui le représente et le patient.

Autorisation de l'autorité compétente et avis du CPP

Le promoteur soumet une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et recueille l'avis favorable du CPP avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

Modifications au protocole

Le promoteur est seul autorisé à modifier le protocole, en concertation avec l'investigateur coordonnateur.

On entend par modifications substantielles, les modifications qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur

sécurité, sur les conditions de validité de la recherche le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Une demande de modification substantielle est adressée par le promoteur soit à l'ANSM, soit au CPP, soit à ces deux organismes, selon le cas, pour autorisation et/ou avis. Dès réception de l'autorisation et/ou de l'avis favorable, la version amendée du protocole est alors transmise à tous les investigateurs par le promoteur.

Une modification non substantielle du protocole est une modification mineure ou une clarification sans retentissement sur la conduite de l'essai. Ces modifications ne seront pas soumises aux autorités compétentes mais feront l'objet d'un accord entre le promoteur et l'investigateur et seront clairement documentées (dans le dossier de suivi de l'étude).

XI. Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours du contrôle qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

Le traitement des données sera réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL). Le traitement des données sera effectué conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR 06001 de la CNIL.

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

XII. Financement et assurance

1. Financement

Les mesures spécifiques du protocole utiliseront des appareils déjà en fonction dans le Service, référencés à l'équipement biomédical du Pôle et utilisés dans les conditions habituelles de la pratique. Les frais relatifs au déroulement de l'étude seront pris en charge par le Promoteur.

2. Assurance

Le promoteur souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant à l'étude, conformément à l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique.

XIII. Publications – Valorisation

Le rapport final de l'étude sera rédigé par le Pr. Tavernier, investigateur principal.

Conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur. Toute publication doit mentionner que le CHRU de Lille est promoteur (No d'identification " AA-NN " à demander à la Délégation à la Recherche). En tout état de cause, le CHRU de Lille, promoteur de l'étude, a la maîtrise de la première publication. L'investigateur adresse une copie de ses publications au promoteur.

Le promoteur est le propriétaire exclusif des résultats de l'étude. Ces résultats, ainsi que toutes les données relatives à la recherche, ne doivent en aucun cas être transmises à un tiers, sans contrepartie négociée préalablement par la Délégation à la Recherche. Toute sollicitation de ce type doit être transmise le plus tôt possible aux affaires juridiques de la Délégation à la Recherche.

XIV. Annexes

Annexe 1 : Lettre d'information

Annexe 2 : Consentement éclairé

Annexe 3 : Bibliographie

Annexe 4 : CV

Annexe 1

LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS

«Effets des variations du retour veineux sur l'Analgesia Nociception Index au cours de l'anesthésie générale.»

Promoteur: CHRU de Lille

Investigateur coordonnateur: Pr. Benoît TAVERNIER

tel: 03 20 44 40 74 – fax: 03 20 44 65 64

Pôle d'anesthésie-réanimation Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille

Madame, Monsieur,

Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette recherche.

1) Pourquoi participer à cette étude?

L'anesthésie générale comporte l'administration d'un médicament qui entraîne la perte de conscience et celle d'un antalgique pour éviter de ressentir la douleur due à la chirurgie.

Cette douleur est difficile à mesurer sous anesthésie générale; c'est pourquoi un nouveau système de mesure de la douleur a été récemment développé afin d'adapter au mieux les doses d'antalgique : l'Analgesia Nociception Index (ANI).

Cependant, la mesure de la douleur par l'ANI pourrait être faussée par certains effets de l'anesthésie, en particulier les variations du débit de sang revenant depuis l'organisme par les veines vers le cœur ("retour veineux"). Or, la survenue d'une baisse de ce retour veineux est fréquente au cours de l'anesthésie.

Il est donc indispensable, pour que les anesthésistes utilisent bien cet appareil, de connaître précisément l'effet de ces variations du retour veineux sur l'ANI. Ceci n'a encore jamais été étudié et c'est le but de ce travail de recherche.

2) Quel est l'objectif de la recherche ?

L'objectif principal de cette étude est donc de déterminer si des variations du retour veineux modifient la valeur de l'ANI, indépendamment de la douleur due à la chirurgie.

Nous rechercherons s'il existe une relation chiffrable entre variations du retour veineux et variations de l'ANI, et comparerons les effets de la diminution du retour veineux sur l'ANI et ceux d'une stimulation douloureuse calibrée.

3) Comment va se dérouler la recherche ?

À l'occasion de votre opération chirurgicale, vous bénéficierez d'une anesthésie générale selon le protocole habituel du service. L'appareil de mesure de l'ANI, qui repose sur une analyse de votre rythme cardiaque, sera ensuite installé. C'est un appareil de surveillance totalement "non invasif", que l'on relie à l'appareil de surveillance habituel de votre rythme cardiaque pendant l'anesthésie.

Une fois votre anesthésie débutée et stabilisée, nous appliquerons une stimulation électrique de faible intensité sur votre bras, que vous ne ressentirez pas du fait de l'anesthésie générale (c'est une technique utilisée dans le cadre de la surveillance habituelle de l'anesthésie, afin d'estimer si la dose d'antalgique est a priori suffisante pour que la chirurgie puisse débuter). Ensuite, nous procéderons à des modifications de position de la table opératoire, inclinée en avant ou en arrière. Ces changements d'inclinaison de la table entraînent des variations du retour veineux. Elles ne vous font courir aucun danger (elles sont mêmes conseillées pour aider le médecin pour le traitement de certaines situations au bloc opératoire). Pendant ces manœuvres, nous recueillerons les valeurs de l'ANI.

L'ensemble de ces manœuvres sera de courte durée (10 minutes environ). L'étude sera alors terminée pour vous et l'intervention chirurgicale sera débutée par votre chirurgien. Tout le reste de l'anesthésie sera réalisé de façon habituelle.

4) Que se passera-t-il à la fin de la participation à l'étude ?

Comme indiqué précédemment, votre participation à cette étude s'arrêtera dès la fin des manœuvres réalisées, avant le début de l'intervention chirurgicale elle-même.

Du fait de l'absence de sur-risque encouru à cause de ce protocole, vous ne nécessitez pas de surveillance, ni traitement autres que ceux habituellement réalisés pour votre opération.

5) Quels sont les bénéfices attendus ?

Cette étude ne vous apportera a priori pas de bénéfice direct. Cependant, les mesures réalisées pendant les changements d'inclinaison de la table d'opération donneront des informations utiles à votre anesthésiste sur la quantité de perfusion à vous apporter pendant l'opération.

Ce travail permettra de fournir des connaissances nouvelles à la communauté médicale en précisant les conditions d'utilisation de l'ANI, pour en faire bénéficier de nombreux patients, en améliorant la prise en charge de la douleur pendant l'anesthésie générale.

6) La recherche comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?

Cette étude ne vous fait pas courir de risque significatif en plus de ceux habituels de l'intervention chirurgicale et de l'anesthésie. Les changements d'inclinaison de la table sont susceptibles de faire varier de façon modérée votre pression artérielle, ce qui est très fréquent pendant une anesthésie et très simple à corriger.

7) Existe-t-il des alternatives au traitement/à la prise en charge ?

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, vous bénéficierez bien sûr de la prise en charge anesthésique habituelle pour votre chirurgie.

8) Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime obligatoire d'Assurance Maladie ou ayant droit d'un assuré social.

Votre participation à cette étude nécessite que nous informions votre médecin traitant, sauf si vous le refusez.

A noter que nous ne pourrions pas vous inclure dans cette étude si nous devons vous apporter un médicament interférant avec votre système cardio-vasculaire au début de l'anesthésie générale.

9) Quels sont vos droits dans le cadre de cette étude ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale vous prenant en charge. Vous n'êtes pas obligé(e) de nous donner votre décision tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison, et sans que cela n'altère la qualité des soins qui vous sont dispensés.

Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant ou tout autre type de données existantes seront transmises au Promoteur de la recherche (le CHRU de Lille) ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de participer à cette étude.

Au terme de la recherche, si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'étude par voie postale.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de sa participation à cette étude.

10) Le CHRU de Lille est-il autorisé à réaliser ce type de recherche?

Oui, en application de la loi, cette étude a été autorisée par l'ANSM¹, le / / 2013; elle a également reçu le / / 2013 un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord

¹ ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Autorité de santé ayant notamment pour mission d'autoriser, de suivre et de contrôler le déroulement de la recherche.

Ouest, organisme officiel et indépendant qui a notamment vocation à protéger la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.
En outre, le CHRU de Lille, en sa qualité de promoteur, a souscrit une assurance couvrant notamment la responsabilité civile de votre enfant dans le cadre de cette étude.

11) A qui s'adresser en cas de questions ou de problèmes ?

Vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude.
Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser au Pr Benoît Tavernier (tél : 03 20 44 40 74 – fax : 03 20 44 65 64).

**Nous vous remercions de bien vouloir parapher chaque page de ce document (réalisé en quatre exemplaires), afin d'attester que vous l'avez bien lu et compris.
Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, nous vous remercions de bien vouloir donner votre autorisation écrite en signant le formulaire ci après.**

Annexe 2

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT de participation à une recherche biomédicale
«Effets des variations du retour veineux sur l'Analgesia Nociception Index au cours de l'anesthésie générale.»

Promoteur: CHRU de Lille

Investigateur coordonnateur: Pr. Benoit TAVERNIER

tel: 03 20 44 40 74 – fax: 03 20 44 65 64

Pôle d'anesthésie-réanimation Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille

Je soussigné(e) Mme, M^{lle}, M. (rayer les mentions inutiles)

accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée :

« Effets des variations du retour veineux sur l'Analgesia Nociception Index au cours de l'anesthésie générale »

dont le CHRU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur/Professeur (nom, coordonnées).....

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation à cette étude est libre et que je peux arrêter d'y participer à tout moment en informant préalablement mon médecin.
- J'ai été clairement informé (e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles.
- J'ai bien compris que pour pouvoir participer à cette recherche, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
- Si je le souhaite, je serai informé(e) par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à, le.....

Fait à, le.....

Signature du participant

Signature du médecin investigateur
ou du médecin qui le représente
(barrer les mentions inutiles)

Le présent formulaire est réalisé en trois exemplaires, dont un est remis à l'intéressé, ou à son représentant légal (pour les majeurs sous tutelle ou sous curatelle). Un exemplaire sera conservé par l'investigateur ; le dernier sera conservé par le promoteur en toute confidentialité, conformément à la loi.

Annexe 3: Bibliographie

1. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol* 2010; 2010:11947.
2. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147: 916.
3. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:28994.
4. Krabbendam I, Jacobs LCA, Lotgering FK, Spaanderman MEA. Venous response orthostatic stress. *Am J Physiol (Heart Circ) Physiol* 2008; 295:H158793.
5. Zaidi A, Benitez D, Gaydecki PA, Vohra A, Fitzpatrick AP. Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart* 2000; 83:1814.
6. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:257784.

7. HinojosaLaborde C, Rickards CA, Ryan KL, Convertino VA. Heart Rate Variability during Simulated Hemorrhage with Lower Body Negative Pressure in High and Low Tolerant Subjects. *Front Physiol* 2011; 2:85.
8. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception antinociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 106:10111.
9. Zorko N, Mekiš D, Kamenik M. The influence of the Trendelenburg position on haemodynamics: comparison of anaesthetized patients with ischaemic heart disease and healthy volunteers. *J Int Med Res* 2011; 39:10849.
10. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med* 2008; 34:65963
11. Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:549-53.
12. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, et al. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2009; 103:67884.
13. Biais M, Bernard O, Ha JC, Degryse C, Sztark F. Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery. *Br J Anaesth.* 2010; 104:40713.
14. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, Tavernier B. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology* 2011; 115:23141.
15. Le Manach Y, Hofer CK, Lehot JJ, Vallet B, Goarin JP, Tavernier B, Cannesson M. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *Anesthesiology* 2012; 117:116574.

