



HAL
open science

**Efficacité de la dexaméthasone intraveineuse,
comparativement au placebo, administrée au moment de
la réalisation d'un bloc antalgique du membre inférieur,
sur la douleur post-opératoire chez l'enfant : essai
contrôlé, randomisé, en double-aveugle**

Nicolas Vautrin

► **To cite this version:**

Nicolas Vautrin. Efficacité de la dexaméthasone intraveineuse, comparativement au placebo, administrée au moment de la réalisation d'un bloc antalgique du membre inférieur, sur la douleur post-opératoire chez l'enfant : essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298072

HAL Id: hal-03298072

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298072v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par
Nicolas VAUTRIN

Le 17 Juin 2020

**Efficacité de la dexaméthasone intraveineuse, comparativement au placebo,
administrée au moment de la réalisation d'un bloc antalgique du membre
inférieur, sur la douleur post-opératoire chez l'enfant :
essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur MEISTELMAN Claude	Président
Monsieur le Professeur BOUAZIZ Hervé	Juge
Madame la Professeure LOSSER Marie-Reine	Juge
Madame la Professeure THILLY Nathalie	Juge
Monsieur le Docteur WURTZ François	Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine:
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine:
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT -
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES –
Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –
Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation et Médecine péri-opératoire, CHRU Nancy

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Merci de nous accueillir dans votre spécialité et de nous transmettre vos connaissances et votre passion pour l'anesthésie-réanimation.

Merci de nous encourager avec bienveillance tout au long de notre cursus et de nous inciter à être toujours plus curieux.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Merci pour votre soutien et votre patience dans l'encadrement des travaux que j'ai eu à mener.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation et Médecine péri-opératoire, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager sur ce sujet.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame la Professeure Marie-Reine LOSSER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation et Médecine péri-opératoire, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci pour votre implication au sein du service d'anesthésie-réanimation et dans la formation des internes.

Merci pour votre apprentissage de la rigueur et pour m'avoir aiguillé tout au long de mon internat.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame la Professeure Nathalie THILLY

Professeur des Universités

Responsable médicale de l'Unité d'Investigation Clinique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager sur ce sujet.

Merci pour toute l'aide et précieux conseils que vous m'avez donnés et qui m'ont permis de mieux appréhender la recherche.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur François WURTZ

Assistant Chef de Clinique en Anesthésie Réanimation pédiatrique, CHRU Nancy

Nous te remercions de l'honneur que tu nous fais en acceptant de juger ce travail.

Nous te remercions des connaissances que tu nous feras partager sur ce sujet.

Merci pour tes précieuses remarques.

Tu trouveras dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A MON MOUSH

A MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A MES AMIS, TEAM REIMS, TEAM TROYES, TEAM THIONTHION

A MES COINTERNES ET COLLEGUES DE TRAVAIL

A MES CHEFS

**Sans qui toutes ces années de dur labeur n'auraient peut-être pas abouties.
Merci pour votre aide et votre soutien.**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	18
A) Généralités	19
a) Anesthésie et analgésie.....	19
b) Physiopathologie de la douleur post-opératoire	20
B) L'anesthésie loco-régionale : action directe sur les fibres nerveuses	22
a) Avantages de l'anesthésie loco-régionale.....	22
b) Techniques d'anesthésie loco-régionale.....	22
c) Pharmacocinétique et pharmacodynamie des anesthésiques locaux.....	23
d) Autres effets des anesthésiques locaux.....	26
e) Adjuvants validés dans l'anesthésie loco-régionale.....	27
C) Pharmacologie de la dexaméthasone : action cellulaire	28
a) Pharmacocinétique	28
b) Propriétés antalgiques	28
c) Action antiémétisante.....	29
D) Utilisation en anesthésie	30
a) Chez l'adulte	30
b) Chez l'enfant.....	32
E) E) Problématiques liées à l'utilisation de dexaméthasone non encore résolues	37
a) Incertitudes liées à la dose de dexaméthasone	37
b) Effets indésirables liés à la dexaméthasone	38
F) Objectifs de l'étude	39
LETTRE A L'EDITEUR	41
CERTIFICAT DE SOUMISSION	42
ARTICLE	43

DISCUSSION	63
A) Difficultés rencontrées	63
a) Élaboration du protocole	63
b) Modifications pratiques apportées durant l'élaboration de l'étude	65
c) Rédaction des documents	66
d) Temps	67
B) Conduite pratique de l'étude	67
a) Procédure de screening.....	67
b) Procédure d'inclusion.....	68
c) Parcours pharmacie.....	69
d) État actuel de l'étude	71
e) Publication.....	71
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	73
FIGURE	80
ANNEXES	81

ABREVIATIONS

5-HT3 : 5-Hydroxytryptamine-3

AGA : α -1-Glycoprotéine Acid

ALR : Anesthésie Loco-Régionale

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BJA : British Journal of Anaesthesia

CBG : Cortisol Binding Protein

CHEOPS : Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale

COX 2 : Cyclo Oxygenase 2

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form

CYP : Cytochrome

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IL : Interleukine

IQR : Interquartil range

IV : Intraveineux

IM : Intramusculaire

JAMA : Journal of American Medical Association

NK1 : Neurokinine receptor 1

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate acid

NO : Nitrous Oxide

OR : Odd Ratio

RR : Risque Relatif

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

TNF α : Tissue Necrosis Factor α

INTRODUCTION

A) Généralités

a) Anesthésie et analgésie

La coopération entre anesthésiste et chirurgien est essentielle à toute prise en charge du patient. En effet, la chirurgie provoque une douleur via une destruction cellulaire et tissulaire. Ces lésions ne peuvent être évitées.

L'un des rôles de l'anesthésiste est d'atténuer cette douleur par tous les moyens médicamenteux dont il dispose.

Depuis les années 2000 est né un nouveau concept de réhabilitation précoce du patient opéré. De nombreuses études ont été menées sur les mesures à appliquer afin d'accélérer le retour à une activité physique normale après une chirurgie.

Ces études étudiaient plusieurs facteurs améliorant un certain nombre d'objectifs : une diminution globale de la durée de séjour [1-8] à l'hôpital, une réduction de la douleur post-opératoire [7,9], une reprise plus précoce du transit [4,7,8,10], ainsi qu'une amélioration du bien-être du patient (fonction respiratoire [7,8], état général [2,7,8], sommeil [2]).

Les facteurs améliorant ces objectifs sont à la fois une optimisation de la prise en charge pré-opératoire (nutrition, information), pré-opératoire (méthode chirurgicale, analgésie, prévention des nausées/vomissements post-opératoires et du risque d'hyperalgésie) et post-opératoires (analgésie, reprise du transit, prévention du risque thrombo-embolique, réduction de la durée de séjour) [11].

La gestion de l'analgésie est donc essentielle à la prise en charge péri-opératoire et doit être optimisée au maximum.

La prise en charge anesthésique peut être réalisée de plusieurs façons :

- anesthésie générale : une induction anesthésique est réalisée afin de faire passer le patient d'un état de conscience à un état de sommeil. L'anesthésie est par la suite maintenue pendant toute la durée du geste opératoire. Des antalgiques intraveineux (IV) sont injectés au moment du réveil afin de garantir l'analgésie post-opératoire.
- anesthésie loco-régionale exclusive : la conscience du patient reste intacte, seule une partie de son corps (selon les gestes chirurgicaux) est anesthésiée au moyen de l'injection d'un produit anesthésique local qui va abolir de façon transitoire la transmission des messages nerveux.
- association d'une anesthésie générale et d'une anesthésie loco-régionale (ALR) : l'ALR peut être réalisée juste avant l'anesthésie générale (souvent le cas chez l'adulte) ou bien entre l'anesthésie générale et le geste opératoire (souvent le cas chez l'enfant) ou encore entre la fin du geste opératoire et le réveil du patient (intérêt principalement antalgique).

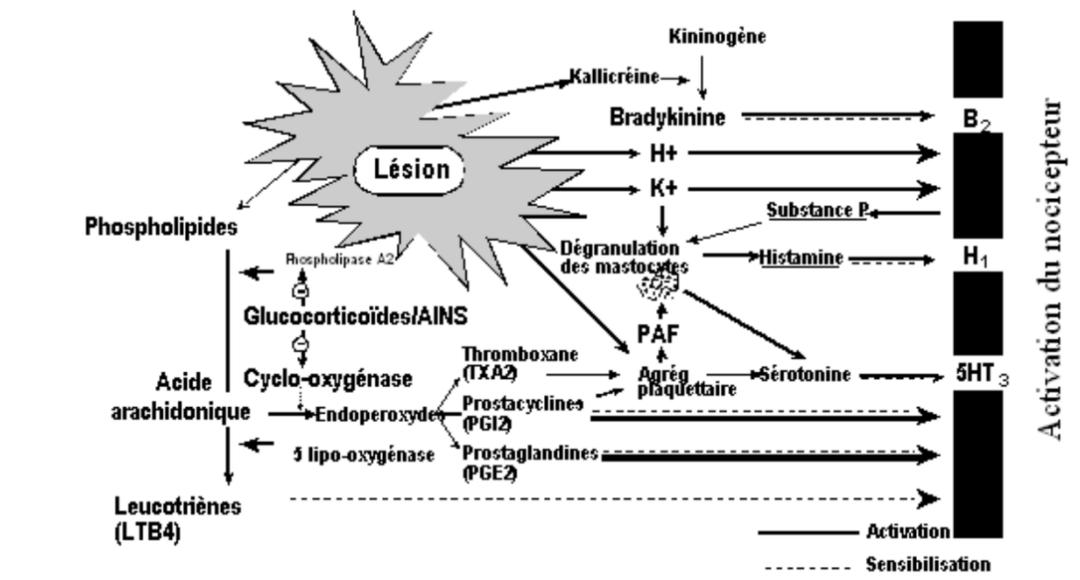
Quel que soit le type d'anesthésie utilisée, il est important d'agir en bloquant un maximum de récepteurs des voies de la douleur en se basant sur l'analgésie multimodale qui consiste à utiliser différents médicaments ayant des sites d'action sur la douleur différents et complémentaires dans le but d'une action additive voire synergique.

b) Physiopathologie de la douleur post-opératoire

Les lésions tissulaires engendrées par la chirurgie sont à l'origine de la libération de substances pro-inflammatoires[12]. On retrouve en particulier :

- la bradykinine, qui a une action directe pro-nociceptive. Elle induit une cascade d'effets avec libération d'autres médiateurs, augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et chémoattractisme leucocytaire.
- les prostaglandines (PG), qui ne sont pas algogènes mais sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances (abaissement du seuil d'activation).
- l'histamine, qui va entraîner un prurit puis de la douleur. Elle est issue de la dégranulation des mastocytes.

Toutes ces substances vont agir au niveau des nocicepteurs qui sont présents au niveau de la terminaison des fibres amyéliniques de la région opérée.



D'après Guirimand et LeBars 1996

Après activation des nocicepteurs, le message est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par les fibres de petit calibre faiblement myélinisées (A δ , vitesse de 4 à 30 m/s), responsables de la douleur localisée à type de pique, et par les fibres non myélinisées (C, vitesse de 0,4 à 2 m/s) responsables de la douleur diffuse, mal localisée et tardive à type de brûlure.

Ces fibres rejoignent ensuite la corne postérieure de la moelle puis :

- pour les fibres A δ : empruntent le faisceau spino-thalamique qui se projette au niveau du thalamus latéral puis du cortex sensitif (voie de la sensation).
- pour les fibres C : empruntent le faisceau spino-réticulo-thalamique qui se projette au niveau du thalamus médian puis dans les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale.

La transmission de l'influx nerveux douloureux est lié à la libération présynaptique de glutamate et de neuropeptides qui vont agir sur les récepteurs postsynaptiques au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. Parmi ces récepteurs, le récepteur NMDA active la NO synthase et la Cyclo-oxygénase de type 2 (COX 2) avec production de NO et prostaglandines qui, par diffusion présynaptique, favorisent la libération de glutamate. Ceci va être à l'origine d'une hyperexcitabilité des neurones spinaux et d'une hyperalgésie secondaire. Les morphiniques agissent en diminuant la libération présynaptique de neuropeptides et de glutamate. Cependant, à haute dose ils favorisent la phosphorylation du récepteur NMDA par activation de la protéine kinase C favorisant la sensibilité de celui-ci au glutamate : c'est l'hyperalgésie induite par les opioïdes. Cet effet peut être prévenu en bloquant les récepteurs NMDA avec des antagonistes comme la kétamine [13].

B) L'anesthésie loco-régionale : action directe sur les fibres nerveuses

a) Avantages de l'anesthésie loco-régionale

L'anesthésie loco-régionale fait partie des prises en charge majeures en anesthésie réanimation à la fois pour l'anesthésie et l'analgésie post-opératoire [14,15], et est, de plus, un facteur de développement de la chirurgie ambulatoire [16].

Elle trouve de plus en plus sa place au sein de la prise en charge du patient opéré qu'elle soit ou non associée à une anesthésie générale. Elle permet une récupération plus rapide en post-opératoire immédiat (réhabilitation précoce), favorise la chirurgie ambulatoire et réduit les durées de séjour [17-21] ainsi que les coûts [22,23].

b) Techniques d'anesthésie loco-régionale

L'anesthésie loco-régionale se pratique au moyen d'une aiguille permettant, après ponction transcutanée écho-guidée [24], l'injection d'un anesthésique local le plus souvent au contact d'un nerf.

On distingue plusieurs types d'anesthésies loco-régionales :

- Les blocs centraux : anesthésie péridurale, caudale, rachianesthésie. Les blocs centraux agissent au niveau des nerfs dès leurs origines, au niveau de la moelle épinière et de l'espace péridural [25].

- Les blocs périphériques péri-nerveux permettent une injection le plus souvent écho-guidée d'anesthésique local au contact direct d'un nerf afin de bloquer la conduction nerveuse de ce dernier. C'est en particulier le cas du bloc fémoral et du bloc sciatique-poplité.
- Les blocs périphériques de diffusion permettent l'injection écho-guidée d'anesthésique local dans un espace anatomique avec diffusion passive du produit vers les terminaisons nerveuses présentes dans cet espace. La bonne diffusion du produit diffère selon les individus. C'est par exemple le cas du bloc du fascia iliaca.

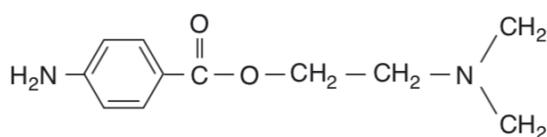
c) Pharmacocinétique et pharmacodynamie des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont des molécules qui, au contact du nerf, vont agir en inhibant de manière réversible l'excitabilité et la conduction nerveuse.

Il existe deux classes d'anesthésiques locaux :

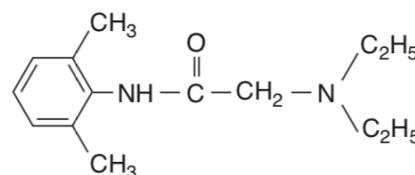
- Les amino-esters : lien entre le noyau aromatique et la chaîne intermédiaire de type ester. Il s'agit du lien le moins liposoluble. Ex : chlorprocaine, tétracaine.
- Les amino-amides : lien entre le noyau aromatique et la chaîne intermédiaire de type amide. Il s'agit du lien le plus lipophile. Ex : bupivacaine, ropivacaine.

Esters

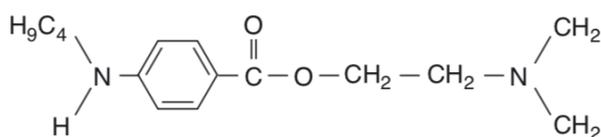


Procaine (1905)

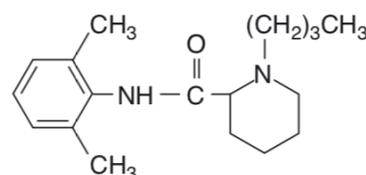
Amides



Lidocaïne (1944)



Tétracaine (1930)



Bupivacaine (1963)

Pharmacocinétique

Une fois administré, l'anesthésique local se trouve sous deux formes :

- soit lié aux protéines (fraction non active, permettant son transport et limitant la toxicité).
- soit sous forme ionisée (partie pharmacologiquement active).

Les anesthésiques locaux se fixent préférentiellement à l' α 1 glycoprotéine acide (AGA), qui se trouve en faible quantité dans le sérum mais dont la concentration varie en fonction de l'âge et de l'inflammation [26].

En cas de saturation de l'AGA, ils vont se fixer à l'albumine pour laquelle leur affinité est plus faible et moins facilement saturable.

Enfin, en dernier lieu, ils se fixent aux hématies (par diffusion passive donc très faible affinité) qui est un système non saturable.

La distribution des anesthésiques locaux se fait selon plusieurs modes :

- captation pulmonaire : la captation se fait vite mais est très rapidement saturable.
- distribution cérébrale et myocardique.

L'élimination des anesthésiques locaux dépend de leur type :

- esters : ils peuvent être hydrolysés dans les hématies et le sérum par des estérases non spécifiques ce qui limite les effets toxiques en dehors de cas exceptionnels de déficit en estérase plasmatique.
- amides : l'élimination est hépatique par l'intermédiaire des cytochromes CYP3A4 et CYP1A2.

Cette pharmacocinétique est identique chez l'adulte et l'enfant né à terme à partir de l'âge de 6 mois.

Pharmacodynamie

Les fibres nerveuses sont de plusieurs types (cf tableau ci-dessous).-

Classification des fibres nerveuses.

Type de fibre	Myélinisation	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
A α	+++	10-25	60-100	Fibres motrices et proprioceptrices
A β , A γ	+++	4-12	20-100	Fibres sensibles et proprioceptrices
A δ	+	1-6	5-25	Douleur, température, toucher
B	+	< 3	3-15	SNA préganglionnaire
C	0	0,3-2	0,2-2,5	SNA postganglionnaire, douleur, température, toucher

SNA : système nerveux autonome.

Daprs Beloeil et al, Pharmacologie des anesthésiques locaux, EMC Anesthésie réanimation 2010

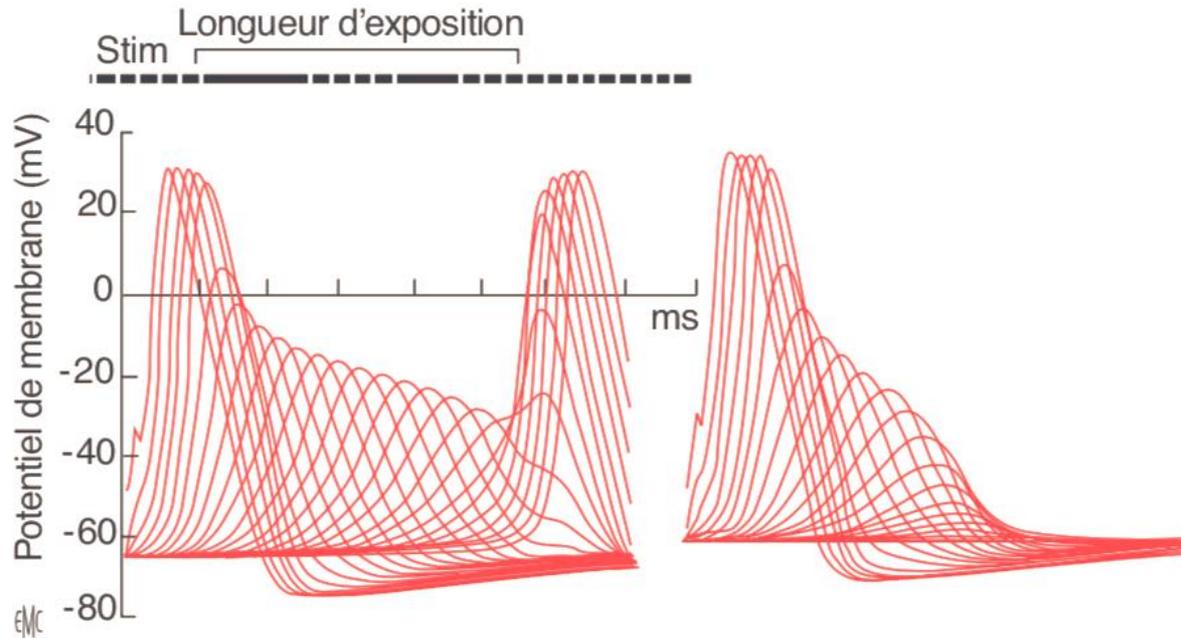
Les nœuds de Ranvier sont des interruptions de la gaine de myéline mettant la fibre nerveuse ainsi que ses canaux sodiques à nu.

Un potentiel d'action peut « sauter » deux à trois nœuds de Ranvier ce qui accélère la conduction nerveuse.

Les fibres les plus myélinisées (A α) possèdent des nœuds de Ranvier très espacés (au maximum 6 cm) et ainsi une vitesse de conduction élevée. Les anesthésiques locaux agiront de ce fait plus facilement sur les fibres non ou peu myélinisées.

L'objectif du bloc anesthésique sera donc de bloquer les fibres faiblement myélinisées (C, A δ , A β et A γ) sans bloquer les fibres motrices (A α) en utilisant des solutions d'anesthésiques locaux moins concentrées : c'est le bloc différentiel. On obtient un bloc analgésique sans bloc moteur pour ne pas compromettre l'activité physique du patient comme la marche, particulièrement importante en chirurgie ambulatoire.

Le blocage de ces fibres se fait de façon décrementielle : les potentiels d'action se transmettent de nœuds en nœuds. Les anesthésiques locaux vont agir préférentiellement sur les zones non recouvertes de gaine de myéline en atténuant l'intensité des potentiels d'action en bloquant progressivement les canaux sodiques voltage dépendants. A mesure que les canaux sodiques sont bloqués, l'intensité du potentiel d'action décroît jusqu'à ce que son intensité ne soit plus suffisamment importante pour entraîner un potentiel d'action.



Daprès Beloeil et al, Pharmacologie des anesthésiques locaux, EMC Anesthésie réanimation 2010

L'effet des anesthésiques locaux est dépendant de plusieurs facteurs :

- la liposolubilité : plus un anesthésique local est liposoluble (comme la bupivacaine par exemple), plus il passera facilement la membrane lipidique cellulaire et donc plus il inhibera facilement les canaux sodiques et donc plus il sera puissant.
- le PKa : il s'agit en fait de la capacité de l'anesthésique local à se présenter sous forme ionisée, pharmacologiquement active, au pH physiologique du corps humain. Plus le PKa est élevé, plus la forme ionisée est prédominante et plus la partie active de l'anesthésique local sera en quantité importante et son action rapide.

d) Autres effets des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux possèdent des propriétés anti-inflammatoires :

- par inhibition du transport axonal des molécules de l'inflammation (comme le TNF α) [27].
- par la diminution de la sécrétion de prostaglandine E2 (pro-inflammatoire) et diminution de COX 2 [28].

- par action sur la voie des mitogen activated protein kinase qui est une voie de facilitation et de maintien de la réponse inflammatoire [29].
- par action d'inhibition de récepteurs couplés aux protéines G (thromboxane A2, protéine Gq) [30].

Les anesthésiques locaux possèdent des propriétés anti-hyperalgésique par inhibition de l'activation des récepteurs NMDA (à l'instar de la kétamine) [31].

e) Adjuvants validés dans l'anesthésie loco-régionale

Plusieurs médicaments adjuvants ont prouvé leur efficacité chez l'adulte pour prolonger le bloc sensitif des anesthésiques locaux :

-La clonidine, $\alpha 2$ agoniste, permet d'augmenter la durée d'analgésie des anesthésiques locaux jusqu'à deux heures en injection péri-nerveuse. Son action n'est pas dose dépendante. Aucune neurotoxicité n'a été mise en évidence. Une dose maximale de $0,5\mu\text{g}/\text{kg}$ semble à privilégier afin d'avoir les effets bénéfiques sans les effets délétères (hypotension artérielle et bradycardie) [32] bien que ce produit n'ait pas l'AMM dans cette indication.

-La dexmédétomidine est également un $\alpha 2$ agoniste ayant une affinité 7 fois supérieure à celle de la clonidine pour les récepteurs $\alpha 2$. Aucune neurotoxicité n'a été mise en évidence. La dose optimale dans cette indication reste à définir. Les effets indésirables semblent plus limités que ceux la clonidine dans cette indication en dehors du risque de bradycardie sévère qui est à prendre en compte.

-La dexaméthasone est un stéroïde de synthèse qui a une activité glucocorticoïde pure. Son adjonction à l'anesthésique local en injection péri-nerveuse permet un allongement de l'ordre de 50 à 80% du bloc sensitif [33-38]. Cet allongement est également présent lorsqu'elle est injectée par voie IV, voie à privilégier car son innocuité en terme de neurotoxicité n'est pas clairement établie. Les formes avec conservateur de type alcool benzylique présenteraient une toxicité neurologique sans que la dexaméthasone elle-même soit responsable de la toxicité [39].

De plus, en cas d'injection IV, elle a des propriétés antalgiques propres ainsi que des effets antiémétiques [40,41].

C) Pharmacologie de la dexaméthasone : action cellulaire

a) Pharmacocinétique

Après une injection IV, la dexaméthasone circule en majorité sous forme liée à deux protéines de transport :

- l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité.
- la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), α 2 globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité.

Le métabolisme est mal connu : les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique semblent être la 11β-hydroxystéroïde deshydrogénase ainsi que la 20-céto-stéroïde réductase. La 6β -hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme. Cependant, étant dépendante des cytochromes P450 et 3A4, cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques.

b) Propriétés antalgiques

L'effet antalgique des glucocorticoïdes est lié à leur propriété anti-inflammatoire.

Cette action se fait via des récepteurs spécifiques aux glucocorticoïdes fixés sur l'ADN sur certains gènes spécifiques (locus 5q31-32 du chromosome 5) [42,43].

La fixation sur le récepteur peut avoir deux effets [42-45] :

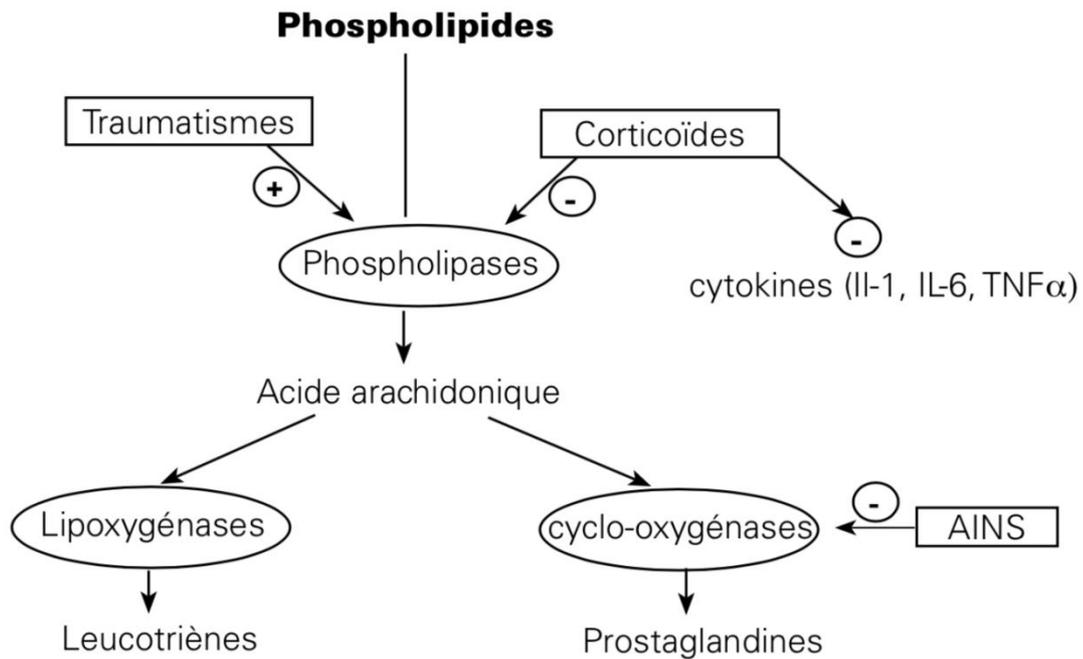
- soit la stimulation de la transcription du gène qui va coder pour des protéines anti-inflammatoires : lipocortin-1, antagoniste des récepteurs de l'IL1...etc.
- soit l'inhibition de la transcription du gène qui va coder pour des protéines pro-inflammatoires : IL 1 à 6, 12, 13, TNF α ...etc.

Les corticostéroïdes bloquent la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1, l'interleukine-6, le TNFα [46] ainsi que la bradykinine [47] et stabilisent rapidement les membranes neuronales. Ceci peut exercer un effet favorable sur les

mécanismes neurogéniques de l'inflammation post-opératoire comme la sécrétion de substance P [48,49] engendrant ainsi une action antalgique.

Ceci a pour conséquence le blocage de l'action de la phospholipase A2 et donc de la synthèse de l'acide arachidonique et donc des prostaglandines et des leucotriènes [49].

Les corticoïdes inhibent également l'action des COX 2 [50].



D'après Gilron I. Corticosteroids in postoperative pain management: future research directions for a multifaceted therapy. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48:1221-2

c) Action antiémétisante

La réaction nauséuse est liée à la transmission d'un signal pro-émétique au système nerveux végétatif parasympathique. Par la suite, ces stimuli sont transmis au niveau du tronc cérébral (area postrema et tractus du noyau solitaire) [51-53].

Ceci engendre un message qui va transiter via le nerf vague vers le nucleus ambiguus dans la portion latérale de la moelle haute [51,54]. Cette zone est à l'origine de l'innervation du palais mou et des muscles laryngés et pharyngés associés à la parole et à la déglutition pour lesquels une sur-stimulation entraîne une réaction nauséuse [52].

Au sein de cette boucle, en particulier dans le tractus du noyau solitaire [51], il existe une importante concentration de récepteurs qui vont activer la voie de la nausée, comme ceux de type sérotoninergique (5-HT₃), dopaminergique, NK1 et opioïdes.

Les effets émétisants liés à l'anesthésie générale sont dus à :

- l'utilisation des opiacés qui a pour conséquence le retard de vidange de l'estomac [55] lié à la stimulation directe des récepteurs opioïdes en particulier au niveau de l'area postrema.
- l'utilisation des halogénés qui agissent directement au niveau de la « trigger zone » de l'area postrema déclenchant ainsi la survenue de nausées [56,57].

La dexaméthasone, en tant que glucocorticoïde, a des effets antiémétiques selon plusieurs mécanismes encore non clairement élucidés [58].

De par leur mode d'action, les glucocorticoïdes inhibent la synthèse des récepteurs de type sérotoninergique (5HT) qui est un des récepteurs activateur présent dans la boucle de la nausée[59-61].

La chirurgie peut entraîner une réaction de stress au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ceci peut induire un déficit « relatif » de sécrétion en cortisol (de synthèse endogène) entraînant une baisse de son effet antiémétique [62-65].

Les glucocorticoïdes pourraient agir également sur les récepteurs α 2 adrénergiques centraux (qui sont pro-émétisants [66]) en les inhibant [67]. Enfin, comme nous l'avons évoqué plus haut, la dexaméthasone a une action anti-inflammatoire qui diminue la sécrétion de protéines pro-inflammatoires telles que les prostaglandines, les leucotriènes, la substance P. Ceci entraînerait un effet antalgique permettant une épargne morphinique et de ce fait un effet antiémétique.

D) Utilisation en anesthésie

a) Chez l'adulte

La dexaméthasone IV est utilisée seule chez l'adulte [68-70] afin d'obtenir une meilleure analgésie post-opératoire.

Elle peut également être utilisée en IV ou en péri-nerveux en complément des anesthésiques locaux lors de la réalisation d'un geste d'anesthésie loco-régionale [35-38,71,72].

De nombreuses études ont montré son efficacité chez l'adulte permettant une diminution de la douleur post-opératoire et donc une diminution de la consommation d'antalgiques.

L'étude de Desmet et al. publiée dans le British Journal of Anesthesia (BJA) en 2013 [35] a montré une efficacité de la dexaméthasone IV (10mg) et péri-neurale (10mg) dans le bloc inter-scalénique (du plexus brachial) chez 150 patients étudiés : la durée entre la réalisation du bloc et la première prise d'antalgique était de 1405 min (IQR (Interquartil Range) [1015-1710]) pour le groupe dexaméthasone péri-nerveuse, versus 1275 min (IQR [1095-2035]) pour le groupe dexaméthasone IV et 757 min (IQR [635-910]) pour le groupe placebo ($p < 0,0001$)

Abdallah et al. [37] ont trouvé des résultats équivalents avec une dose de 8mg de dexaméthasone IV chez 75 patients après un bloc supra-claviculaire avec un délai entre la réalisation du bloc et l'apparition de la douleur décrite par le patient de 13,2 heures (IC 95% [11,5-15]) pour le groupe placebo contre 25 heures pour les groupes dexaméthasone IV (IC 95% [17,6-23,6]) et péri-nerveuse (IC 95% [19,5-27,4]) ($p < 0,001$).

Des résultats comparables ont été observés par Rosenfeld et al. [38], après une dose de 8mg de dexaméthasone IV et péri-neurale lors de la réalisation d'un bloc du plexus brachial chez 197 patients. Le délai moyen entre la réalisation du bloc et le retour à la sensibilité de la zone bloquée était de 13,8 heures pour le groupe placebo, 16,9 heures pour le groupe dexaméthasone péri-neurale et 18,2 heures pour le groupe dexaméthasone IV ($p < 0,001$) avec une consommation de morphine dans les 24 heures post-opératoire réduite en moyenne de 24,1mg dans le groupe placebo versus 12,2mg dans le groupe dexaméthasone péri-neurale et 17,1mg dans le groupe dexaméthasone IV ($p < 0,001$).

L'étude de Cummings et al. [72] a aussi démontré une efficacité de la dexaméthasone péri-nerveuse à la dose de 8mg dans la prolongation du bloc sensitif lors de la réalisation d'un bloc inter-scalénique chez 218 patients : le délai entre la réalisation du bloc et la première prise d'antalgiques dans les groupes ropivacaine et bupivacaine avec adjonction de dexaméthasone était respectivement de 22,2 (IQR [18-28,6]) et 22,4 heures (IQR [20,5-29,3])

contre 11,8 (IQR [9,7-13,8]) et 14,8 heures (IQR [11,8-18,1]) dans ces même groupes sans dexaméthasone ($p < 0,001$).

Ce sont ces différentes publications qui ont conduit à l'utilisation de la dexaméthasone IV à la dose de 8 mg chez l'adulte en complément de l'ALR.

Elle permet également d'obtenir une diminution de l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires [40,73] et est même recommandée par la SFAR [74].

Du fait de son efficacité démontrée chez l'adulte, son utilisation s'est généralisée en pratique courante y compris en anesthésie pédiatrique bien que la littérature soit moins riche.

b) Chez l'enfant

Chez l'enfant, la dexaméthasone est un médicament qui détient l'AMM y compris chez le nouveau-né [75]. Elle peut être utilisée seule en IV comme chez l'adulte [76] ou dans l'anesthésie caudale [77-79] en étant injectée simultanément à sa réalisation.

L'anesthésie caudale correspond à une injection d'anesthésique local au niveau du canal sacré (non ossifié chez l'enfant) dans le cadre de chirurgies sous ombilicales ou orthopédiques, à visée antalgique en complément ou non de l'anesthésie générale chez l'enfant de moins de 20kg. C'est l'équivalent d'une anesthésie péridurale lombaire chez l'adulte.

L'étude de Hong et al. publiée en 2010 [77] portait sur l'utilisation de morphine ou paracétamol dans le post-opératoire chez 77 enfants de 1 à 5 ans ayant une orchidopexie sous anesthésie générale associée à un bloc central (anesthésie caudale). Deux groupes étaient étudiés : l'un après administration de dexaméthasone IV (0,5mg/kg) au moment de l'induction anesthésique et un groupe placebo recevant une injection IV de sérum salé isotonique.

Le recours aux morphiniques était significativement plus faible dans le groupe dexaméthasone (7,9%) que dans le groupe placebo (38,5%) ($p < 0,01$). Il en était de même concernant la nécessité d'administration de paracétamol dans la période post-opératoire (respectivement 25,7% VS 89,3% ($p < 0,001$)) avec en plus un délai entre injection IV et première prise de 646 min VS 430 min ($p < 0,001$).

Kim et al. [80] ont évalué l'efficacité de l'adjonction de dexaméthasone 0,1mg/kg à la ropivacaine lors de la réalisation d'une anesthésie caudale chez 88 enfants de 6 mois à 5 ans nécessitant une orchidopexie. Le score de douleur CHEOPS, la consommation d'antalgiques et la survenue d'effets indésirables dans les 48h post-opératoires étaient évalués.

Le score de douleur était significativement diminué dans le groupe dexaméthasone (maximum 2/14 VS 5/14 dans le groupe placebo) avec absence totale de douleur dans les 48h post-opératoires (50% VS 10,8% ; $p < 0,001$).

Le nombre de patients nécessitant des antalgiques en post-opératoire était de 28,9% dans le groupe dexaméthasone VS 54,1% dans le groupe placebo ($p = 0,027$) avec un délai de première prise d'antalgiques allongé dans le groupe dexaméthasone ($p = 0,014$).

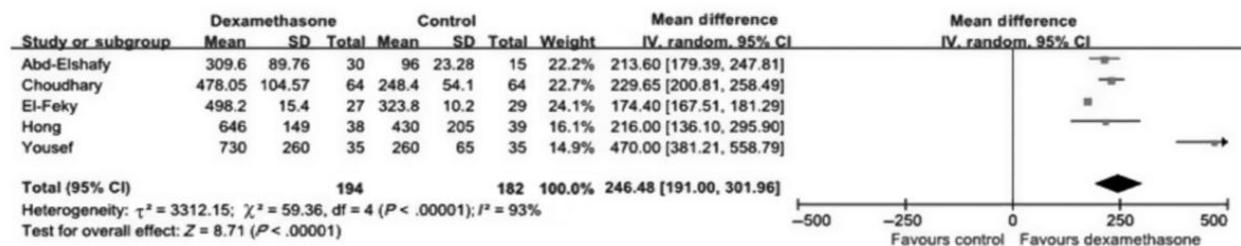
La survenue d'effets indésirables ne différait pas dans les deux groupes concernant les vomissements ($p = 0,240$), la survenue de fièvre ($p = 0,829$) ou de déhiscence de cicatrice ($p = 1,0$).

Un autre travail publié en 2015 [78] s'est intéressé à l'efficacité de la dexaméthasone IV (0,5mg/kg) versus sérum salé isotonique sur la prolongation de l'analgésie post-opératoire (délai entre injection de la dexaméthasone et la première prise de paracétamol) chez 64 enfants âgés de 3 à 10 ans après cure de hernie inguinale unilatérale nécessitant une anesthésie caudale. Le temps moyen de première prise de paracétamol après ALR dans le groupe dexaméthasone était de 800 min VS 520 min dans le groupe placebo ($p = 0,01$).

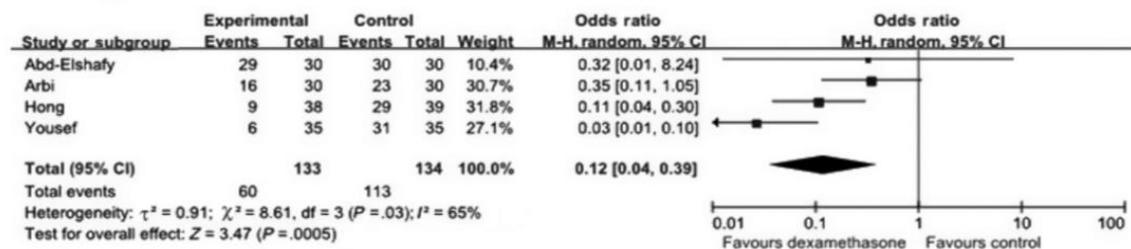
Une méta-analyse [79] regroupant 376 enfants issus de 7 études dont 4 après injection de dexaméthasone IV à la dose de 0,5mg/kg et 3 avec administration de dexaméthasone en intra-caudale à la dose de 0,1mg/kg a évalué la durée de l'analgésie post opératoire, les effets sur les nausées-vomissements post-opératoires ainsi que la survenue d'éventuels effets indésirables après une anesthésie caudale. Il y avait une différence moyenne de durée

d'analgésie (temps entre l'injection de la dexaméthasone et la première demande d'antalgique) de 246,48 minutes (IC 95% [191,00-301,96]) ($p < 0,00001$) en faveur de la dexaméthasone ainsi qu'une incidence diminuée des nausées/vomissements post-opératoires (OR = 0,38 ; $p = 0,002$). Il n'y avait pas plus d'effets indésirables dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe placebo (OR = 0,94 ; $p = 0,9$) – cf tableaux ci-dessous.

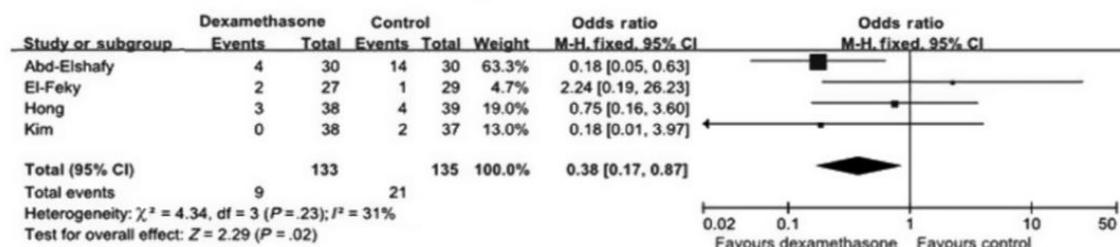
(A) Duration of postoperative analgesia



(B) Analgesics administration



(C) Incidence of postoperative vomiting



(D) Side effects of included studies

Side effects	No. of study	Sample size		Odds Ratio	95% CI	P-value
		Experimental Group	Control Group			
Respiratory depression	4	164	165	–	–	–
Urine retention	2	99	99	3.03	0.12-75.3	.5
Hypotension	1	27	29	0.35	0.01-8.85	.52
Bradycardia	4	139	139	–	–	–
Shivering	2	74	73	2.60	1.00-6.76	.05
Pruritis	1	27	29	2.24	0.19-26.23	.52
Wound infection	2	58	57	–	–	–
Dehiscence	1	38	38	1	0.06-16.59	1
Delayed wound healing	1	20	20	–	–	–
Fever	1	38	37	0.63	0.1-4	.62

D'après Zhu C *et al.* Caudal and intravenous dexamethasone as an adjuvant to pediatric caudal block: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2018

Deux études ont évalué l'efficacité d'une injection IV de dexaméthasone à la dose de 0,5mg/kg dans les blocs de diffusion [81,82]. Ces blocs sont différents des blocs péri-nerveux car la diffusion du produit anesthésique est beaucoup plus variable selon l'anatomie des individus.

La première étude, réalisée en 2009 [82] démontrait un bénéfice de l'administration IV de dexaméthasone en complément d'un bloc oropharyngé (bloc de diffusion) pour l'analgésie après amygdalectomie de 150 enfants de 2 à 12 ans. Cette étude comportait : un groupe dexaméthasone IV 0,5mg/kg seul, un groupe bloc glossopharyngé seul et un groupe alliant les deux techniques. La douleur post-opératoire (mesurée par une échelle visuelle analogique sur 10) était diminuée dans le groupe combinant les deux techniques avec une différence moyenne d'EVA de 1,3 (IC 95% [0,62-1,34], p=0,0001) à H8 et 2,8 (IC 95% [1,93-3,83], p=0,01) à H12 par rapport aux deux autres groupes. Il y avait également une augmentation du délai de recours aux antalgiques (13,1 +/- 0,15 h) dans le groupe associant les deux techniques par rapport au groupe dexaméthasone seul (5,1 +/- 1,31 h) et bloc oropharyngé seul (7,8 +/- 1,01 h) (p=0,0001).

Shirazi et al. en 2016 [81] ont montré l'efficacité de l'injection d'une dose IV de dexaméthasone 0,5mg/kg VS placebo dans la prolongation de l'analgésie post-opératoire (évaluée par le score de douleur FLACC sur 10) chez 42 enfants après bloc pénién (bloc de diffusion) dans la chirurgie de l'hypospadias. Le score moyen durant les 24 premières heures variait entre 1/10 et 2/10 pour le groupe dexaméthasone VS 7/10 et 8/10 dans le groupe placebo avec un délai moyen de recours à un antalgique de 8 heures VS 3 heures ($p < 0,0001$).

Un travail récent publié dans *Pediatric Analgesia* en 2018 [83] s'est intéressé à l'efficacité de la dexaméthasone péri-neurale ou intramusculaire (IM) à la dose de 0,1mg/kg dans les arthroscopies de genou après bloc fémoral chez 73 enfant âgés de 10 à 18 ans. Les patients étaient randomisés en 3 groupes :

- un premier groupe bénéficiant d'un bloc fémoral associé à une injection de placebo (sérum physiologique) en IM (groupe R).
- un deuxième groupe bénéficiant d'un bloc fémoral avec injection péri-neurale de dexaméthasone 0,1mg/kg associée à une injection IM de placebo (groupe D).
- un dernier groupe bénéficiant d'un bloc fémoral associé avec injection IM de dexaméthasone 0,1mg/kg (groupe M).

Le critère de jugement principal était le nombre de doses de morphine de 0,1mg/kg nécessaires dans les 48h post-opératoires. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ($p=0,475$) avec en moyenne 2 à 3 doses nécessaires en post-opératoire. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant les critères secondaires :

- délai de première prise d'antalgique (27 heures (IQR [25-28]) pour le groupe R, 28 heures (IQR [25-32]) pour le groupe D et 27 heures (IQR [26-30]) pour le groupe M $p=0,509$),
- score EVA (2 [0-2] dans le groupe R, 2 [0-4] dans le groupe D et 1 [0-3] dans le groupe M $p=0,646$).
- intensité du bloc moteur (3 [2-3] pour les 3 groupes $p=0,764$).

Pour résumer, il existe de nombreuses études chez l'adulte mettant en évidence l'efficacité de la dexaméthasone dans la prolongation d'action de l'anesthésie loco-régionale.

Chez l'enfant, les études sont plus limitées. Elles semblent montrer l'efficacité de la dexaméthasone IV à la dose de 0,5mg/kg. A l'inverse, les résultats semblent plus contrastés lorsque la dexaméthasone est utilisée à la dose de 0,1mg/kg.

Néanmoins, par dérive des pratiques courantes chez l'adulte et du fait de l'AMM de la dexaméthasone dès la naissance, son utilisation en pratique clinique s'est largement développée dans la population pédiatrique. Son utilisation est laissée à l'appréciation du clinicien alors que son profil pharmacocinétique n'est pas superposable à celui de l'adulte. Ceci en raison :

- des modifications des volumes des différents compartiments hydriques ce qui peut contribuer à des modifications des volumes de distribution de nombreux médicaments chez l'enfant.
- de la sécurité d'utilisation des anesthésiques locaux qui est rendue plus étroite dans l'anesthésie loco-régionale chez l'enfant en raison d'un poids plus faible exposant à un seuil de toxicité atteint plus rapidement. Il est donc utile d'utiliser des anesthésiques locaux avec une forte dilution pour garder un effet volume de l'injection tout en les associant à des adjuvants comme la dexaméthasone afin de potentialiser leurs effets.

E) E) Problématiques liées à l'utilisation de dexaméthasone non encore résolues

L'utilisation de la dexaméthasone en pédiatrie reste empirique et certaines incertitudes justifient des études supplémentaires.

a) Incertitudes liées à la dose de dexaméthasone

Selon les indications, il est recommandé d'utiliser la dexaméthasone à la dose de :

- 0,5mg/kg pour son effet anti-inflammatoire chez l'enfant.
- 0,1mg/kg comme anti-émétique [41].
- 0,2mg/kg à visée antalgique en complément d'un geste d'ALR.

Cette dernière dose a été choisie car elle se situe entre la dose anti-inflammatoire et anti-émétique mais il n'existe pas d'étude démontrant son efficacité sur l'analgésie à cette posologie dans les blocs péri-nerveux chez l'enfant. En effet, la plupart des études sur la dexaméthasone en adjuvant de l'anesthésie loco-régionale chez l'enfant utilisent une dose de 0,5mg/kg. Or, cette dose élevée n'est peut-être pas dénuée d'effets indésirables en particulier sur le saignement.

b) Effets indésirables liés à la dexaméthasone

Certaines études retrouvent un sur-risque hémorragique post-opératoire en fonction de la dose de dexaméthasone administrée comme dans l'étude de 2008 de Tramer et al. publiée dans le JAMA [84]. Il s'agissait d'une étude s'intéressant aux effets post-opératoires de l'injection de dexaméthasone IV chez 215 enfants de 2 à 17 ans. Quatre groupes étaient randomisés : un premier recevant un placebo, un deuxième recevant une dose de 0,05mg/kg de dexaméthasone, un troisième une dose de 0,15mg/kg et enfin un dernier recevant une dose de 0,5mg/kg.

Dans les 24 heures post-opératoires, il était retrouvé un épisode d'hémorragie post-opératoire chez 22 enfants : 2/53 dans le groupe placebo (4%, IC [0,5%-13%]), 6/53 dans le groupe dexaméthasone 0,05mg/kg (11%, IC [4%-23%]), 2/51 dans le groupe dexaméthasone 0,15mg/kg (4%, IC [0,5%-13%]) et 12/50 dans le groupe dexaméthasone 0,5mg/kg (24%, IC [13%-38%]). Les auteurs concluaient à un risque significativement accru d'hémorragie post-opératoire dans le groupe dexaméthasone IV à la dose de 0,5mg/kg (risque relatif de 6,8 (IC [1,77-16,5])). Ce risque n'était pas retrouvé pour les doses moins importantes.

D'autres études n'ont pas retrouvé d'effet indésirables post-opératoires à cette même dose. Une méta-analyse de Geva et al [85] de 2011 sur 14 études s'est intéressée à la survenue d'une hémorragie post-opératoire après amygdalectomie chez les enfants de 0 à 16 ans avec l'injection de dexaméthasone IV à des doses entre 0,05mg/kg et 1mg/kg. Il n'a pas été noté d'augmentation significative du risque hémorragique post-opératoire dans les groupes dexaméthasone par rapport aux groupes placebo (RR 1,02 ; IC [0,65-1,61], p=0,92).

Une autre méta-analyse [86] de 2014 publiée dans le BJA a inclus 15 études regroupant 1693 patients de 0 à 18 ans opérés d'amygdalectomie. Les doses de dexaméthasone injectées en IV variaient entre 0,05 et 1mg/kg selon les études. Il n'y avait pas d'augmentation significative du risque hémorragique dans les groupes dexaméthasone par rapport aux groupes placebo (OR 1,41, IC [0,89-2,25], p=0,15). La majorité des études utilisées pour cette méta-analyse n'avait pas la survenue d'une hémorragie post-opératoire comme critère de jugement principal.

Une étude rétrospective de Yiu et al [87] de 2017 a étudié 9843 enfants de 3 à 8 ans ayant eu une amygdalectomie. Une hémorragie post-opératoire est survenue chez 280 patients (2,8%). La dose moyenne de dexaméthasone IV reçue par ces patients était significativement plus basse (0,19mg/kg) que celle des patients n'ayant pas présenté d'hémorragie post-opératoire (0,21mg/kg), p<0,001 avec un odd ratio similaire (OR : 0,42 VS 0,44, p=0,81).

Enfin, l'étude de Waldron et al [88] publiée en 2013 dans le BJA avait inclus 14 études concernant les effets indésirables de la dexaméthasone en regroupant 1449 patients adultes quel que soit le type de chirurgie : il n'y avait ni augmentation du risque infectieux post-opératoire (RR 0,63, IC [0,23-1,69], p=0,36), ni retard de cicatrisation (RR 1,27, IC [0,32-4,96], p=0,73) en cas d'utilisation de dexaméthasone.

F) Objectifs de l'étude

L'absence de données plus précises sur le bénéfice éventuel de l'utilisation de dexaméthasone pour potentialiser les effets d'une ALR chez l'enfant nous ont amené à réaliser cette étude.

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité, comparativement au placebo, de la dexaméthasone IV à la dose de 0,2mg/kg administrée en bolus au moment de l'induction anesthésique, sur la douleur post-opératoire précoce chez l'enfant de 6 à 15 ans bénéficiant d'une intervention chirurgicale qui nécessite la réalisation d'un bloc péri-nerveux du membre inférieur après anesthésie générale en évaluant la consommation totale en équivalent de morphine dans les 24 heures post-opératoires.

Les objectifs secondaires sont :

- l'évaluation du délai post-opératoire de survenue de la douleur, en mesurant le temps en minutes entre la réalisation du bloc et la première consommation de morphinique.
- l'évaluation de la durée du bloc moteur en mesurant le score de Bromage dans les 24 heures post-opératoire.
- l'évaluation des nausées et vomissements dans les 24 heures post-opératoire, en recueillant la quantité d'anti-émétique consommés.

La dose de 0,2mg/kg a été choisie car elle est majoritairement utilisée en pratique clinique. La recherche de la posologie minimale efficace justifiait le choix de la dose de 0,2mg/kg, comprise entre l'effet anti-émétique et anti-inflammatoire, proche de la dose de 0,15mg/kg qui ne semble pas être associée à une majoration du risque de saignement post-opératoire [84].

Notre étude avait donc pour objectif d'évaluer les effets de l'administration de dexaméthasone IV à la dose de 0,2mg/kg lors de la réalisation d'un bloc périphérique péri-nerveux chez l'enfant réalisée en pratique clinique et laissée à l'appréciation du clinicien.

En cas d'efficacité sur l'analgésie post-opératoire, cela permettrait une réduction de la consommation de morphiniques et la limitation des effets secondaires liés à cette classe médicamenteuse (dépression respiratoire, constipation, prurit, somnolence, accoutumance, tachyphylaxie et prolongation de la durée de séjour).

LETTRE A L'EDITEUR

Adrian Aldcroft
Editor-in-chief, BMJ Open

Nancy, January the 5th, 2020

Dear Mr Aldcroft,

Please find enclosed our manuscript entitled “Efficacy of IV dexamethasone, administered at the time of analgesic blocking of the lower limb, on postoperative pain in children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial : the DEXPED Trial”, by Vautrin *et al*, which we would like to submit for publication as a protocol article in the British Medical Journal Open.

The efficacy of dexamethasone IV in association with regional anesthesia on postoperative pain is widely documented in adults.

In children, the effective dose, the absence of side effects, the improvement of the sensory block without prolongation of the motor block remain unknown.

We have designed a prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind trial to assess the efficacy on postoperative pain of dexamethasone IV 0.2 mg / kg after a peripheral block of the lower limb with ropivacaine in children.

We confirm that this manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration by another journal. All authors have approved the manuscript and agreed with submission to The British Medical Journal Open. The authors have no conflicts of interest.

Sincerely yours,

Please address all correspondence to Mr VAUTRIN Nicolas
Anaesthesia Department
Université de Lorraine, CHRU of Nancy
54 000 Nancy, France
Phone number: +336 76 43 05 60
E-mail: nicolas_vautrin@hotmail.fr

CERTIFICAT DE SOUMISSION

ScholarOne Manuscripts

07/01/2020 19(11)

ScholarOne Manuscripts™

Nicolas VAUTRIN

Instructions & Forms

Help

BMJ Open

[! Home](#) [" Author](#) [# Review](#)

[Author Dashboard](#) / [Submission Confirmation](#)

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to BMJ Open

Manuscript ID bmjopen-2020-036863

Title Efficacy of IV dexamethasone, administered at the time of analgesic blocking of the lower limb, on postoperative pain in children: a randomised, placebo controlled, double-blind trial : DEXPED Trial

Authors VAUTRIN, Nicolas
Thilly, Nathalie
Bernard, Yohann
Wurtz, François
Meistelman, Claude

Date Submitted 07-Jan-2020

ARTICLE

**Efficacy of IV dexamethasone, administered at the time of analgesic blocking of the lower limb, on postoperative pain in children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial
(DEXPED Trial)**

Nicolas Vautrin ¹, Nathalie Thilly ^{2,3}, Yohann Bernard ³ François Wurtz ¹, Claude Meistelman ¹

Affiliations :

¹ Université de Lorraine, rue du Morvan CHRU-Nancy, Département d'Anesthésie-Réanimation, F-54000 Nancy, France,

² Université de Lorraine, APEMAC, rue du Morvan F-54000 Nancy, France

³ Université de Lorraine, rue du Morvan CHRU-Nancy, Département Méthodologie Promotion Investigation, F-54000 Nancy, France

Correspondence to

Pr Meistelman Claude, Université de Lorraine, CHRU-Nancy

Département d'Anesthésie-Réanimation, F-54000 Nancy, France

tel : +33383157390, mail : c.meistelman@chru-nancy.fr

ABSTRACT

Introduction

Per- and post-operative analgesia is a key element of successful pediatric surgery. To improve perioperative analgesia, regional anaesthetic techniques can be performed in addition to general anaesthesia. Adjuvants such as dexamethasone may be added to the local anaesthetic solution. However, the efficacy of dexamethasone 0,2mg/kg with regional anaesthesia to reduce early postoperative pain has not been demonstrated at a dose of 0.2 mg / kg in children.

Methods and analysis

This study is a monocentric, prospective, randomised, placebo-controlled, double blinded study. Eighty children, six to 15 years old, undergoing surgery for which peripheral nerve lower limb blockade with ropivacaine after general anaesthesia is indicated are included. They are randomly allocated to receive either dexamethasone 0.2mg/kg IV given as a bolus at the time of anaesthetic induction or the same volume of physiological saline. The primary outcome is the total doses of opioid administered (in milligram of morphine equivalent) within 24 hours postoperatively. Secondary outcomes are the delay between the block onset and the first morphine consumption, the duration of the motor block and the occurrence of postoperative nausea and / or vomiting.

Ethics and dissemination

This study is conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and has been approved by the French national ethics' committee (Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée III, Nîmes, France, reference number 2018.07.10 cinq) and

the National Drug Safety Agency (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, reference number MEDMSANAT-2019-09-00262). Findings of this study will be widely disseminated through conference presentations, reports, factsheets and academic publications and generalization will be further discussed.

Trial registration number: NCT03618173 (date of registration: January 8th, 2018)

Key words: dexamethasone, post-operative analgesia, regional anaesthesia, children, ropivacaine

Strengths and limitations of this study:

- This is a randomised, controlled, double blind study, a design which should provide a high level of evidence .
- This is the first trial investigating the analgesic efficacy of a dose of dexamethasone 0.2mg/kg IV in addition to local analgesics peripheral nerve block in children.
- The main limitation is the monocentric design. We cannot exclude that paediatric patients undergoing surgery in the University hospital of Nancy have a particular profile that limits the generalization of our results.
- The study focuses on children from 6 to 15 years old, so the results may not be applicable to younger children.

INTRODUCTION

Background and rationale

Regional anaesthesia is a technique that transiently abolishes the transmission of nerve impulses to a precise area of the body. This technique is becoming more popular for the management of the surgical patient. It allows faster recovery in the immediate postoperative (early rehabilitation) period, promoting outpatient surgery and reducing the length of stay [1-5] and hospital costs [6,7]. It can be performed alone or combined with general anaesthesia. In the latter case, the main benefit of a regional technique is to provide better per- and post-operative analgesia. There are different types of locoregional anaesthesia: the central blocks (epidural anaesthesia, caudal anaesthesia and spinal anaesthesia); the perineural peripheral blocks (ultrasound-guided injection of local anaesthetic in direct contact with a nerve to block its conduction); and, the diffusion peripheral blocks (ultrasound-guided injection of local anaesthetic in an anatomic space with passive and random diffusion of the drug).

Dexamethasone is used in adults [8-10], by the direct IV route or in addition to local anaesthetics when performing a loco-regional anaesthesia [11-16]. Several studies have shown the benefits of addition of dexamethasone. Desmet et al. [14] showed a higher efficacy of dexamethasone IV (10mg) and peri-neural (10mg) in interscalene block (brachial plexus block) in 150 patients, compared to placebo treatment. There was 1405 mins between block completion and the first analgesic dose for the peri-neural dexamethasone group, *versus* 1275 mins for the dexamethasone IV group and 757 mins for the placebo group ($p < 0.0001$).

In children, dexamethasone is a drug that has marketing authorisation from birth [17]. It can be injected IV for postoperative analgesia as in adults [18] or in central caudal anaesthesia [19-21] in association with local anaesthetic.

Two studies have been published on the efficacy of dexamethasone IV injection in diffusion blocks [22,23]. Mohamed et al. [23] demonstrated a benefit of IV injection of dexamethasone in addition to an oropharyngeal regional block for analgesia after tonsillectomy in 150 children aged from two to 12 years, randomised into three groups: a dexamethasone IV group 0.5mg / kg, a single glossopharyngeal block group and a group combining both techniques.

Postoperative pain (as measured by a 10-fold rating scale) was decreased in the combination group, with an increased delay in the first use of analgesics ($p = 0.0001$).

Other studies on dexamethasone efficacy as an adjuvant to central caudal blocks [19-21,24] include the placebo study of Hong et al. in 2010 [19]. The authors investigated the use of morphine or paracetamol in the postoperative period in 77 children from one to five years old after orchidopexy under general anaesthesia combined with caudal anaesthesia, randomised into two groups : dexamethasone IV 0.5 mg / kg at the time of anaesthetic induction, or IV injection of isotonic saline. A significantly lower percentage of patients used opioids in the dexamethasone group (7.9%), as compared with the placebo group (38.5%) ($p < 0.01$). The same was true for paracetamol (respectively 25.7% vs 89.3%, $p < 0.001$) with a delay between IV injection and first dose of 646 minutes versus 430 minutes ($p < 0.001$)

These studies have shown a decrease in postoperative pain, measured by a visual analogue scale (VAS), and analgesic consumption. However, no study has been conducted to date in peripheral blocks.

Furthermore, a dose of 0.5mg/kg of dexamethasone IV was used in the previous studies, whereas this dose has been shown to increase significantly the incidence of postoperative hemorrhage with a relative risk of 6.8 [25]. Lower doses (0.15 mg / kg) were not correlated with a risk of bleeding however.

To limit this major risk, a dose of dexamethasone 0.2 mg / kg - between 0.1mg/kg (prevention of postoperative nausea and vomiting) and 0.5mg/kg (anti-inflammatory dose) - is often used in routine practice. However, no study has evaluated the efficacy of such a dose to reduce postoperative pain. Moreover, the dose providing an improvement of the sensory block without prolongation of the motor block remains unknown.

Finally, the safety of local anaesthetics is of crucial importance in children because of their lower weight than adults, with a much lower toxicity threshold. The use of an effective adjuvant could allow to use a higher dilution of local anaesthetic drug while conserving and potentiating their analgesic effects.

We have designed a prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind trial to assess the efficacy on postoperative pain of dexamethasone IV 0.2 mg / kg after a peripheral block of the lower limb with ropivacaine in children.

Objectives

Primary objective

The primary objective of the study is to evaluate the efficacy on early postoperative pain (first 24 hours) in children aged six to 15 years, compared with placebo, of dexamethasone IV at a single dose of 0.2 mg / kg given as a bolus at the time of anaesthetic induction. The study is limited to surgical procedures requiring a perineural peripheral block of the lower limb with ropivacaine after general anaesthesia.

Secondary objectives

The secondary objectives are to evaluate, in children from six to 15 years undergoing surgery requiring peripheral block of the lower limb with ropivacaine, the effect of a single dose of dexamethasone IV 0.2 mg / kg at the time of anaesthetic induction on:

- the delay until reappearance of postoperative pain.
- the motor block duration.
- nausea / vomiting within the first 24 hours postoperative.

METHODS AND ANALYSIS

Trial design

The DEXPED study is a monocentric, randomised, controlled, double blind, parallel group clinical trial with two groups: one receiving a single dose of 0.2mg/kg IV dexamethasone at the anaesthesia induction and the other the same volume of physiological saline 9‰ (placebo). Patients recruitment has started in January 2020 for a total duration of 24 months.

Study setting

The study is performed in Nancy University Hospital which is the sponsor. The study protocol complies with the 2013 SPIRIT Statement ([Figure 1](#)) and the reporting with the 2010

CONSORT Statement (Figure II). The study protocol has been registered before the patients' recruitment in the European Clinical Trials Database (EudraCT) of the European Medicine Agency (2018-000314-38), as well as on ClinicalTrials.gov (NCT03618173).

Inclusion criteria

The inclusion criteria are : (1) children from six to 15 years old, (2) scheduled for surgery requiring a peripheral block of the lower limb for analgesic purposes, (3) with a preoperative anaesthetic evaluation between 90 and two days before the surgery , (4) with informed consent from legal representatives. (5) children covered by the French Health Insurance.

Exclusion criteria

The exclusion criteria are: (1) contraindication of dexamethasone as a single injection or in combination with a non-recommended drug, (2) septic surgery or ongoing infection, (3) steroid treatment during the seven days preceding the surgery, (4) history of diabetes, (5) ambulatory surgery, (6) disabilities or mental retardation compromising the self-assessment of pain, (7) uncontrolled psychotic state, (8) installation of a peripheral nerve catheter (9) persons deprived of liberty by a judicial or administrative decision (Articles L. 1121-5 to L. 1121-8 and L. 1122-2 of the French Public Health Code) and persons receiving psychiatric care (Articles L.3212-1 and L.3213-1).

Randomisation and blinding

Eligible patients are randomly assigned (1:1) to one of the two groups: the experimental group receiving dexamethasone and the control group receiving placebo. A block randomisation (blocks of four), stratified on level of pain induced by the surgery (low to moderately painful *versus* very painful), is realised by using a computer random number generator. The randomisation numbers combined with the allocated treatment arm (dexamethasone or placebo) are put in sealed envelopes and opened just before surgery. Included patients and their legal representatives, physicians, nursing staff, investigator and clinical research nurses are blinded to treatment. Only the study pharmacy of the University Hospital of Nancy knows which participant / code is allocated to which treatment arm. The investigator will unblind the treatment allocation if this is relevant to the safety of the included patient.

For each participating patient, data are collected from electronic medical records on a standardised paper case report form (CRF) by clinical research nurses who have regular Good Clinical Practice trainings, under the supervision of the investigator.

Study organisation

There is a steering and scientific committee in charge of supervising all scientific aspects and organisational issues occurring during the study period. It initially determines the methodology and decides in the course of the research of the response to be made in unforeseen cases. It comprises two clinicians (anaesthesiologists) and a methodologist. It will meet three times during the preparation of the study (drafting of the protocol and the paper case report form), in the middle of the inclusion period to evaluate the progress of the study and at the end of the study for the analysis and interpretation of results.

This study is also followed by a data monitoring and safety committee (DMSC). The DMSC is independent of the trial investigators and performs an ongoing review of safety parameters and overall study conduct. The DMSC comprises two independent clinicians (anaesthesiologists). The committee meets on a conference call three times up to the completion of the study.

Patient and public involvement

No patients or members of the public were involved in the development, planning, recruitment, conduction or burden assessment of this study. After completion of the study, an information letter about the results will be provided for study participants.

Description of the study flow and interventions

Time n° 1: Pre-anaesthetic evaluation (screening visit)

During the pre-anaesthetic evaluation, performed between 90 and two days before the surgery, the eligibility criteria are checked. If eligible, a detailed information form that explains the objectives / procedures of the proposed study, the tests required, and possible risks is given to the child and his (her) legal representatives.

Time n° 2: Pre-anaesthetic visit (inclusion visit)

During the pre-anaesthetic visit, performed the day of the surgery or the day before depending on the patient's admission day, eligible criteria are checked again. If the child is eligible and the legal representatives agree for his (her) participation in the study, they signed a consent to participate form.

The randomisation is then carried out and the anaesthesiologist informs the hospital pharmacy, on a specific form on the day of the procedure or the day before. A syringe of the treatment allocated by the randomisation is then prepared by the pharmacy staff the morning of surgery, and sent to the operating room.

Time n° 3 : surgical procedure

All included patients receive po midazolam 0.3mg/kg (maximum 10mg) 30 minutes before surgery. Anaesthesia is induced by inhaled sevoflurane, followed by intravenous injection of sufentanil 0.2 ug/ kg and propofol 2-3mg / kg. The patient receives, according to his group, either 0.2mL/kg (=0.2 mg / kg) of dexamethasone IV at the start of anaesthetic induction or the same volume of placebo (physiological saline). Then, the block of the lower limb is performed with 0.3mL / kg ropivacaine (concentration of 2mg / mL) ultrasound guided with or without neurostimulation.

Sevoflurane is used for the maintenance of general anaesthesia with reinjection of sufentanil at the discretion of the anaesthesiologist.

Thirty minutes before the end of the surgical procedure, the patient is given paracetamol 15mg / kg IV.

After the completion of the surgical procedure, the child is admitted to the postanaesthesia care unit (PACU). Pain intensity is evaluated using an Visual Analogue Scale (VAS), validated from the age of six (Figure III), rating from 0 (no pain) to 100 (maximum pain intensity imaginable). Occurrence of postoperative nausea and vomiting and the Bromage score are also evaluated.

When the VAS is greater than 30 in the first 24 hours following surgery, nalbuphine 0.2mg / kg IV or morphine 0.1mg / kg (maximum: 3mg) every four to six hours is administered.

In the case of postoperative nausea and / or vomiting, ondansetron 0.1mg / kg every eight hours is administered if it persists for further 30 minutes, droperidol 10 µg / kg is given every eight hours.

The patient returns to the surgical ward after one to two hours in the PACU with regular evaluation (every four hours) of pain, nausea / vomiting, and the Bromage score. Each included patient is followed up for 24 hours after the end of the surgery.

Drug Management

Drugs are prepared in the hospital pharmacy, in a plastic syringe the morning of surgery and packaged in a sealed plastic bag according to the randomisation plan.

A randomisation code is attached to each syringe to guarantee the blinding.

OUTCOMES, MEASUREMENTS AND DATA COLLECTION

Primary outcome

The primary outcome is the total consumption of opioids (in milligram of morphine equivalent) within the first 24 hours postoperatively.

Secondary outcomes

Secondary outcomes include (1) the delay (in minutes) between the block completion and the first administration of opioids during the postoperative 24 hours; (2) the duration of the motor block, evaluated by the modified Bromage score ; (3) the occurrence and the importance of postoperative nausea and / or vomiting, evaluated by the quantity of anti-emetics (ondansetron, droperidol) administered during the postoperative 24 hours.

Data registration

The following data are collected:

Preoperative data

During the pre-anaesthetic visit and after receiving the informed consent, inclusion criteria as well as sociodemographic medical information are collected: sex, month and year of birth, comorbidities and current treatments. A clinical examination is carried out with recording of weight, height, blood pressure and heart rate.

Per operative data

During the surgery, the type of the surgery and the pain it induces (low/medium *versus* very painful), the time of the start and end of the surgical procedure, the use of a tourniquet, the type of the block (femoral, sciatic...) and its time of onset are collected.

The time and doses of sufentanil, paracetamol and anti-emetic treatment are also collected.

Postoperative data

In the PACU and the surgical ward, results of VAS (from 0 to 100) and nausea / vomiting evaluations (no nausea / vomiting, nausea without vomiting, nausea and vomiting) are collected ([table 1](#)).

Time and doses of analgesic medications (paracetamol, nalbuphine and morphine), anti-emetic (ondansetron and droperidol) and modified Bromage score (motor block evaluation score ranging from 0 (complete motor block) to 6 (no motor block)) ([table 2](#)) are also collected.

Patients' consents and data collected are checked for completeness by trained clinical assistants from the sponsor (University Hospital of Nancy).

Safety

Every serious adverse event (SAE) that may be related to the studied treatment or not, expected or unexpected, is reported within 24 hours by the investigator to the sponsor on a SAE form. SAE are also submitted to the DMSC.

If they are unexpected, they are listed as being Suspected Unexpected SAR (SUSAR) and notified in a report by the sponsor to Eudravigilance (European pharmacovigilance database).

STATISTICAL ANALYSIS AND SAMPLE SIZE CALCULATION

Sample size estimation

Based on our practices and published results in adult [27], we estimate that the mean morphine doses administered in the placebo group is 0.7 +/- 0.6 mg / kg for the 24 first hours and that dexamethasone would reduce these doses by 50% (0.3 mg / kg / day of morphine in the dexamethasone group). Considering an α risk of 5% and a power of 80%, it

is necessary to include 36 patients per group to demonstrate a statistically significant difference.

As a safety measure and to take into account possible premature stoppages and / or unusable results, we plan to include 40 patients in each group.

Statistical analysis

The analysis of the results is performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C, USA).

A descriptive analysis and a comparison of the main socio-demographic and medical characteristics between the two study groups is scheduled, using a Chi2 test for qualitative variables and a Student t test for quantitative variables. Then, the total amount of nalbuphine or morphine - in morphine equivalent – administered during the first 24 hours, as well as the three secondary outcomes, are compared between the two groups by using a Kruskal Wallis test or a generalized linear model with adjustment for the patients' characteristics if they differ between groups.

A p-value of < 0.05 for two-sided tests is considered significant. All analyses are performed according to the intention to treat principle. In case of unblinding or for patients quitting the study before the end of follow up, the measurements will be continued (if possible).

ETHICS AND DISSEMINATION

This study is conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and has been approved by the French national ethics' committee (Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée III, Nîmes, France, reference number 2018.07.10 cinq) and the National Drug Safety Agency (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, reference number MEDMSANAT-2019-09-00262). Findings of this study will be widely disseminated through conference presentations, reports, factsheets and academic publications and generalization will be further discussed.

Consent

A patient information sheet is offered to each child according to his age and to their legal representatives. Patients are informed of the risks of dexamethasone and the study's objectives when they are recruited. All questions regarding the study are answered by the

recruiting anaesthesiologist. The patient and the legal representatives get time (48h) to consider if they wish to participate. The patient is informed that he or she can cancel or pause participation in the study for any reason at any time. The withdrawal or suspension of participation does not affect the medical or other treatment of the patient. Participating patients do not incur any costs and no compensation will be paid to patients or any other person involved in the study.

CONCLUSION

In summary, this trial is the first study of the efficacy of dexamethasone IV 0.2mg/kg after a lower limb peripheral nerve block with ropivacaine on postoperative analgesia care in children.

If DEXPED yields positive results, it will provide a significant contribution to the development of pediatric multimodal analgesia and justify scientifically what is done in routine practice.

Acknowledgments

Nadine Petitpain for providing critical input to the pharmacovigilance part of the protocol

Nourredine Harbi for providing critical input to the data monitoring part of the protocol

Michel Prévot for providing critical input to the pharmacy part of the protocol

All the medical and paramedical team who took part in the care of the patients as part of this study

Contributors

NV contributed to the conception and design of the research protocol. NT and CM provided critical input pertaining to the design of the trial interventions and procedures. NV wrote the first draft of the protocol and this manuscript. NT designed the statistical analysis plan. All authors NT, YB, CM critically revised and modified the protocol and the article. They all approved the final version to be published.

Funding : The DEXPED trial is supported by the anaesthesia department of The University Hospital of Nancy

Competing interests

None declared

Patient consent for publication

Required

WORDS COUNT:

3401 words with the abstract

REFERENCES

- 1 Wulf H, Löwe J, Gnutzmann K-H, *et al.* Femoral nerve block with ropivacaine or bupivacaine in day case anterior crucial ligament reconstruction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;**54**:414–20.
- 2 Schug SA, Chong C. Pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;**22**:738–43.
- 3 Ludot H, Berger J, Pichenot V, *et al.* Continuous peripheral nerve block for postoperative pain control at home: a prospective feasibility study in children. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2008;**33**:52–6.
- 4 Horn E-P, Schroeder F, Wilhelm S, *et al.* Wound Infiltration and Drain Lavage with Ropivacaine After Major Shoulder Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 1999;**89**:1461.
- 5 Mulroy MF, Burgess FW, Emanuelsson B-M. Ropivacaine 0.25% and 0.5%, But Not 0.125%, Provide Effective Wound Infiltration Analgesia After Outpatient Hernia Repair, But With Sustained Plasma Drug Levels. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999;**24**:136–41.
- 6 Ilfeld BM, Mariano ER, Williams BA, *et al.* Hospitalization costs of total knee arthroplasty with a continuous femoral nerve block provided only in the hospital versus on an ambulatory basis: a retrospective, case-control, cost-minimization analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2007;**32**:46–54.
- 7 Lintner S, Shawen S, Lohnes J, *et al.* Local anesthesia in outpatient knee arthroscopy: a comparison of efficacy and cost. *Arthroscopy* 1996;**12**:482–8.
- 8 Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, *et al.* Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2013;**110**:191–200.
- 9 De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, *et al.* Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011;**115**:575–88.

- 10 Salengro A. Analgésie postopératoire _ dexaméthasone pour tous les patients ? In: MAPAR, ed. *MAPAR*. Paris: MAPAR 2010. 575–81.
- 11 Woo JH, Kim YJ, Kim DY, *et al.* Dose-dependency of dexamethasone on the analgesic effect of interscalene block for arthroscopic shoulder surgery using ropivacaine 0.5%. *European Journal of Anaesthesiology* 2015;**32**:650–5.
- 12 Cummings KC, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, *et al.* Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *British Journal of Anaesthesia* 2011;**107**:446–53.
- 13 Abdallah FW, Johnson J, Chan V, *et al.* Intravenous Dexamethasone and Perineural Dexamethasone Similarly Prolong the Duration of Analgesia After Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2015;**40**:125–32.
- 14 Desmet M, Braems H, Reynvoet M, *et al.* I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *British Journal of Anaesthesia* 2013;**111**:445–52.
- 15 Rosenfeld DM, Ivancic MG, Hattrup SJ, *et al.* Perineural versus intravenous dexamethasone as adjuncts to local anaesthetic brachial plexus block for shoulder surgery. *Anaesthesia* 2016;**71**:380–8.
- 16 Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, *et al.* The Effects of Perineural Versus Intravenous Dexamethasone on Sciatic Nerve Blockade Outcomes. *Anesthesia & Analgesia* 2014;**118**:1113–9.
- 17 *Fiche produit RCP dexaméthasone ANSM*. 2010. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0182896.htm>
- 18 La Brière De F, Ecoffey C. Analgésie en pédiatrie. SFAR, Paris: 2013. 1–20. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Analgésie_en_pédiatrie.pdf

- 19 Hong JY, Han SW, Kim WO, *et al.* Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. *British Journal of Anaesthesia* 2010;**105**:506–10.
- 20 Murni Sari Ahmad A, Azarinah I, Esa K, *et al.* Intravenous Dexamethasone in Combination with Caudal Blocks prolongs Postoperative Analgesia in Pediatric Daycare Surgery. *Middle East J Anaesthesiol* 2015;**23**:177–83.
- 21 Zhu C, Zhang S, Gu Z, *et al.* Caudal and intravenous dexamethasone as an adjuvant to pediatric caudal block: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2018;**28**:195–203.
- 22 Eslahi A. Efficacy of dexamethasone on postoperative analgesia in children undergoing hypospadias repair. *Pak J Med Sci* 1969;**32**:1–5.
- 23 Mohamed SK, Ibraheem AS, Abdelraheem MG. Preoperative intravenous dexamethasone combined with glossopharyngeal nerve block: role in pediatric postoperative analgesia following tonsillectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;**266**:1815–9.
- 24 Kim EM, Lee JR, Koo BN, *et al.* Analgesic efficacy of caudal dexamethasone combined with ropivacaine in children undergoing orchiopexy. *Br J Anaesth* 2014;**112**:885–91.
- 25 Czarnetzki C, Elia N, Tramèr MR. Bleeding risk and dexamethasone use in children undergoing tonsillectomy. *JAMA* 2013;**309**:437–8.
- 26 Breen TW, Shapiro T, Glass B, *et al.* Epidural anesthesia for labor in an ambulatory patient. *Anesthesia & Analgesia* 1993;**77**:919–24.
- 27 Fournier R. Postoperative analgesia with “3-in-1” femoral nerve block after prosthetic hip surgery. *Can J Anesth* 2008;**45**:1–5.

TIMEPOINT**	STUDY PERIOD				
	Enrolment	Allocation	Post-allocation		
	Screening <i>D-90 to -2</i>	J-1 or J0	Per operative period	Post- operative care room	Surgical unit (post- operative 24h)
ENROLMENT:					
Demographics	X				
Comorbidities and treatments	X				
Clinical examination	x				
Eligibility screen	X	X			
Informed consent		x			
Randomization		X			
Allocation		X			
INTERVENTIONS:					
IV dexamethasone			X		
IV placebo (physiologic serum)			X		
ASSESSMENTS:					
Surgery name			X		
Type and time of block onset			X		
Lasting of surgery			X		
Dose of sufentanil used			X		
Dose and time of paracetamol injection				←————→	
Dose and time of anti- emetic injection				←————→	
Dose and time of morphinic injection				←————→	
Bromage score				←————→	
Adverse events				←————→	

Figure I : Schedule of enrolment, interventions and assessments (SPIRIT 2013)

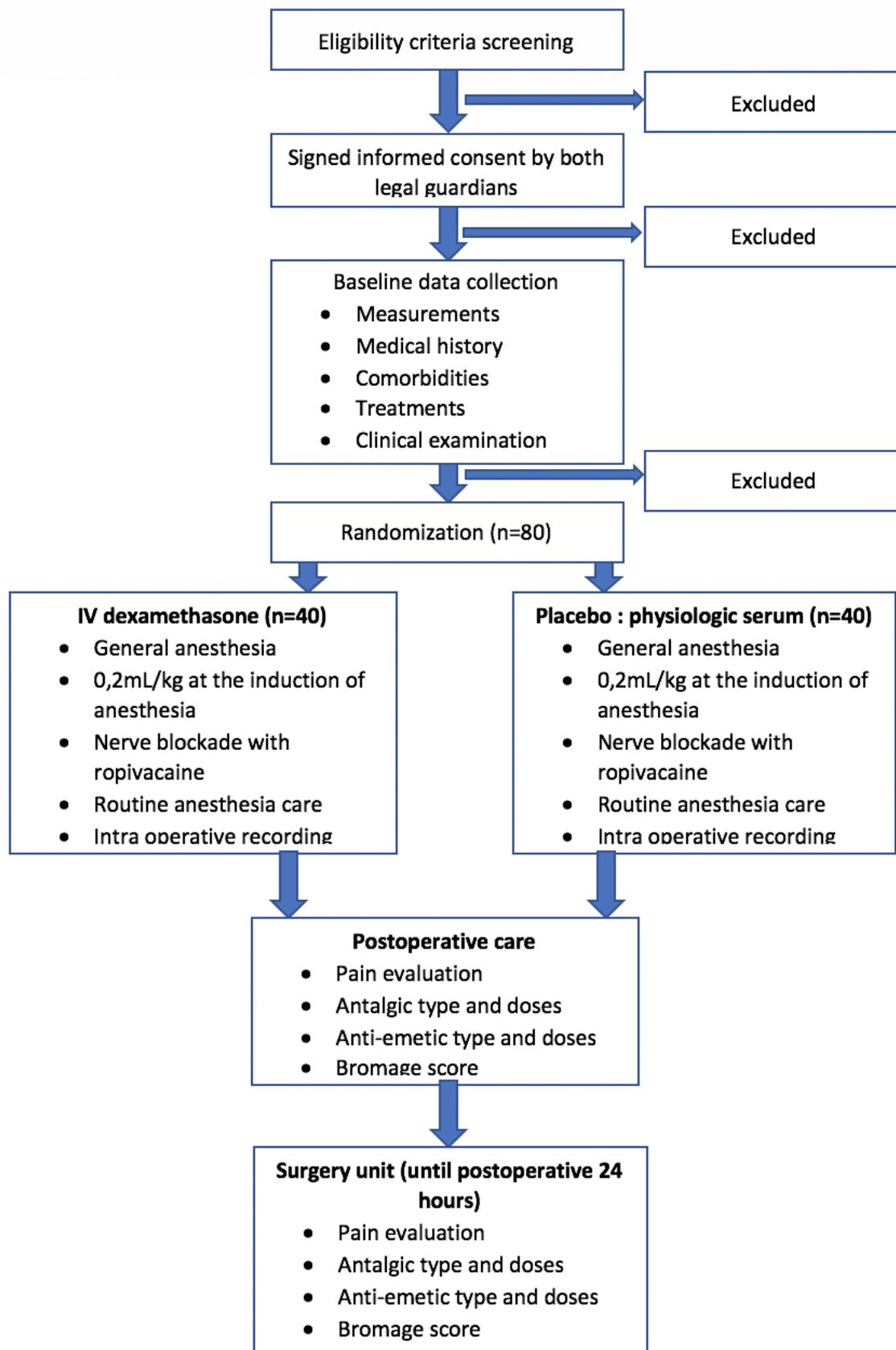


Figure II : Study flow chart (CONSORT Statement)

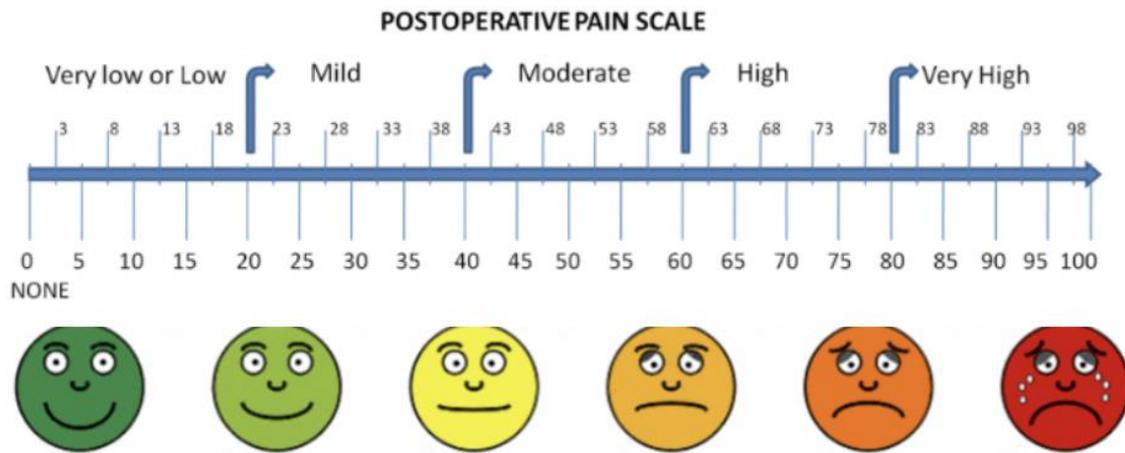


Figure III : Visual Analogue Scale (VAS)

Table 1 : Treatments of nausea and vomiting

Post operative nauseas and vomiting :	Treatment
No nausea/vomiting	Nothing
Nausea	Anti emetic
vomiting	Anti emetic
Nausea and vomiting	Anti emetic

Table 2 : Modified Bromage scale

Score	Criteria
1	Complete block (unable to move feet or knee)
2	Almost complete block (able to move feet only)
3	Partial block (just able to move knees)
4	Detectable weakness of hip flexion while supine (full flexion of knees)
5	No detectable weakness of hip flexion while supine
6	Able to perform partial knee bend

DISCUSSION

A) Difficultés rencontrées

La mise en place de cette étude a pris environ 3 ans. L'intérêt a été de nous former à la recherche clinique, à l'élaboration et au suivi d'un protocole de recherche, de son élaboration jusqu'à sa réalisation pratique.

Ce délai qui peut paraître long, est la conséquence des différentes étapes nécessaires à l'élaboration et à la mise en place d'une étude clinique prospective de recherche randomisée en aveugle.

a) Élaboration du protocole

Il s'agit d'une étude médicamenteuse interventionnelle chez l'enfant. Il a fallu débiter par l'état de la littérature. Une recherche bibliographique a dû être réalisée afin de justifier la nécessité et le bien-fondé de cette étude auprès des différentes autorités compétentes.

- La rédaction initiale a débuté en Septembre 2016. Un résumé a d'abord été soumis à la plateforme de recherche clinique. Puis a débuté la rédaction du protocole détaillé avec plusieurs réunions avec la méthodologiste de l'étude afin de parfaire les points de la partie « matériel et méthode ». Un statisticien a accompagné l'élaboration du protocole afin de déterminer le choix du type d'analyse statistique nécessaire et le calcul du nombre de patients nécessaires à l'étude. Une première version a été finalisée en Novembre 2017 permettant un passage devant le comité scientifique de la direction de la recherche clinique.
- Comité scientifique de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) : un chef de projet a été nommé et un nouveau travail du protocole a été réalisé pour améliorer l'aspect réglementaire et éthique. En Juillet 2018, une présentation devant le comité scientifique de la DRCI a eu lieu afin de justifier le bien-fondé de cette étude. Après accords, de nombreuses réunions ont suivi avec le chef de projet et l'attaché de recherche clinique.

- Pharmacie : les délais concernant la rédaction du parcours pharmacie ont été particulièrement longs. Plusieurs réunions ont été nécessaires pour valider le parcours et l'étiquetage des seringues. Ce processus a duré de Juillet 2018 à Mars 2019. Malheureusement, ce parcours a dû être de nouveau modifié dans les suites à cause de l'impossibilité de préparation des seringues de dexaméthasone à l'avance.
- Pharmacovigilance : la mise en place d'un protocole de déclaration des évènements indésirables a facilité la partie pharmacovigilance.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : chaque modification substantielle a dû également être validée par l'agence de sécurité du médicament. La première soumission a eu lieu le 18/07/2018 puis le 22/03/2019. En Novembre 2019, l'ANSM est revenue sur sa décision d'autorisation jugeant la préparation de la dexaméthasone à l'avance comme non conforme. Une nouvelle modification du protocole a donc dû être réalisée et à nouveau soumise le 8/11/2019.
- Comité de Protection des Personnes (CPP) : une première version du protocole de l'étude a été soumis le 4/07/2018 soit près de deux ans après la première version du protocole. Des précisions ont été apportées sur la partie statistique, le parcours pharmacie et sur les documents d'information donnés à l'enfant et aux parents. Une nouvelle soumission a eu lieu le 11/09/2018 avec l'obtention d'un avis favorable. Par la suite, l'évolution des modalités d'entrée du patient ainsi que les modifications de l'étiquetage des seringues nous ont obligés à adapter le protocole d'étude nécessitant par conséquent un nouvel avis du CPP en date du 4/04/2019 qui fût favorable. Enfin, l'absence de possibilité de préparation de la dexaméthasone à l'avance nous a forcé à remodeler la préparation du médicament par la pharmacie qui devait se faire obligatoirement selon le RCP de la dexaméthasone et donc le jour de l'intervention. Un nouveau et ultime passage en CPP a donc été nécessaire le 27/11/2019 afin de valider la dernière version du protocole.

Toute modification substantielle du protocole devait être revalidée par toutes ces instances ce qui a significativement allongé le temps de mise en place de l'étude.

b) Modifications pratiques apportées durant l'élaboration de l'étude

- Modification de l'entrée du patient

Lors de la rédaction du protocole initial, les entrées à l'hôpital d'enfants se faisaient le plus souvent la veille de la chirurgie. Au fil du temps de l'élaboration du protocole, les pratiques ont évolué, les entrées se faisant de plus en plus à J0.

Le recueil du consentement et la randomisation ont de ce fait dû être réalisés le jour de l'intervention. Il a ainsi fallu mobiliser un anesthésiste (hors bloc) pour aller voir les patients entrant à J0 afin de faire la visite pré-anesthésique et recueillir le consentement signé des deux parents. Une des difficultés reposait sur le fait qu'en cas d'oubli, de conflit familial et d'absence des deux signatures, l'inclusion de l'enfant dans l'étude devenait impossible.

De plus, les patients de l'étude DEXPED devaient être vus le plus tôt possible après leur entrée dans le service afin de rendre possible la préparation de la seringue qui devait être prête pour l'induction anesthésique. Il a donc fallu adapter le protocole afin que la pharmacie ait le temps de préparer les seringues qui devaient, selon la RCP de la dexaméthasone, être préparées le jour de l'intervention.

- Préparation du médicament

Il était prévu dans le protocole initial une préparation de la dexaméthasone pouvant être réalisée jusqu'à 21 jours à l'avance afin que la seringue puisse être prête dans l'éventualité où le patient à inclure serait opéré le matin à 8h (la pharmacie ouvrant à 9h) Ces dispositions se basaient sur une étude ayant prouvé la stabilité de la dexaméthasone pendant 21 jours après sa préparation en seringue [90]. Cependant, aucune étude n'ayant démontré l'absence de risque microbiologique, il a été décidé par les pharmaciens et l'ANSM qu'il ne serait pas possible de préparer à l'avance les seringues de dexaméthasone. Il a donc fallu adapter l'horaire des interventions des patients de telle sorte que la pharmacie ait le temps de préparer les seringues le jour même.

Pour les patients entrant à J-1 : la visite pré-anesthésique était réalisée la veille au soir. Le patient pouvait donc être inclus à ce moment permettant un envoi de l'ordonnance et une préparation de la seringue tôt le matin suivant dès l'ouverture de la pharmacie (à 9h) et l'acheminement à partir de 10h. Dans la mesure du possible, il a donc fallu adapter la programmation opératoire pour que les patients soient prévus après 10h sur le planning.

Pour les patients entrant à J0 : la visite pré-anesthésique se déroulait après l'entrée du patient à l'hôpital (généralement à 10h) d'où un envoi de l'ordonnance dans la matinée. La préparation de la seringue se faisait dans la deuxième partie de matinée avec un acheminement à partir de 11h30 (les enfants entrant à 10h, ils étaient rarement opérés avant 11h30).

- Logistique

L'hôpital d'enfant étant éloigné de la pharmacie, le protocole initial prévoyait un acheminement des seringues par l'intermédiaire soit d'un employé à des horaires spécifiques, soit par l'intermédiaire d'un personnel du service se déplaçant jusqu'à la pharmacie afin de recueillir le traitement pour l'apporter au bloc opératoire.

Cette procédure a finalement été facilitée par la mise en place d'un conduit pneumatique reliant directement une plateforme près du bloc opératoire à la pharmacie permettant de recevoir le produit préparé et également de renvoyer la seringue vide (qui devait être détruite par la pharmacie) sans nécessité d'un intermédiaire assurant le transport.

c) Rédaction des documents

De nombreux documents ont été nécessaires à la mise en place de l'étude : une feuille d'information pour les parents (Annexe 1) et également pour l'enfant (Annexes 2-3). Cette dernière devait être adaptée à son niveau de compréhension. Il y avait donc deux types de feuilles d'information : l'une pour les enfants de 6 à 10 ans et l'autre pour les enfants de 11 à 15 ans.

D'autres documents ont dû être également rédigés pour assurer le déroulement du protocole :

- ordonnance,
- procédure d'inclusion,

- procédure de randomisation,
- procédure de screening,
- procédure pharmacie.

L'ensemble des documents cités devaient être validés par la direction de la recherche clinique ce qui a entraîné un allongement du délai de mise en place du protocole.

d) Temps

Le début des inclusions a commencé en Janvier 2020. La mise en place initiale a nécessité un investissement significatif en terme de temps. En effet, il était nécessaire d'intervenir personnellement sur chaque inclusion afin de faire toute la partie « procédure d'inclusion » et coordonner ainsi les différents services afin d'avoir le médicament à temps pour qu'il puisse être injecté au patient. Cette présence initiale est rendue utile afin de parfaire la procédure d'inclusion.

De plus, le recueil devait être complété le lendemain de l'inclusion (à H24) afin de revoir le patient avant sa sortie pour connaître son ressenti et recueillir toutes les données cliniques nécessaires pour compléter le CRF. A ce jour nous avons inclus 3 patients. La période sanitaire actuelle, avec la remobilisation de notre spécialité vers le soins des patients atteints de la COVID-19, l'annulation des opérations programmées non urgentes en particulier en pédiatrie a entraîné une suspension temporaire de l'étude DEXPED durant la période de confinement.

B) Conduite pratique de l'étude

Au décours de l'obtention des différentes autorisations, nous avons pu débiter l'étude tout en tentant d'optimiser chaque étape dans un souci d'efficacité.

a) Procédure de screening

L'étude a débuté le 6 Janvier 2020 avec une première inclusion le 15 Janvier. Elle a été suspendue en mars 2020 du fait de la pandémie COVID-19.

Une procédure de screening a été mise en place afin de pouvoir tracer tous les patients éligibles dans l'étude.

Une revue de dossiers est réalisée tous les vendredis après-midi concernant les consultations d'anesthésie prévues la semaine suivante. L'identité des patients éligibles est notifiée au secrétariat ainsi qu'à l'ensemble des praticiens afin qu'ils soient au courant et qu'ils délivrent l'information aux enfants et aux parents.

La date opératoire, l'intitulé du geste, la date d'entrée du patient (J0 ou J-1) et le nom du chirurgien responsable de l'intervention sont également recueillis.

Un mail est envoyé tous les mercredis soir, à l'ensemble des praticiens et responsables du bloc opératoire afin de planifier le programme de la semaine suivante en mettant les patients potentiellement éligibles aux heures permettant la préparation du médicament par la pharmacie (après 10h en cas d'entrée à J-1, après 12h pour une entrée à J0).

b) Procédure d'inclusion

En cas d'entrée à J-1, la visite pré-anesthésique est réalisée la veille de l'intervention. En cas d'entrée à J0, le secteur d'orthopédie est contacté à partir de 10h afin de vérifier l'arrivée du patient.

Lors de la réalisation de la visite pré-anesthésique, le médecin recueille le consentement signé des deux parents (+/- de l'enfant selon son âge) et vérifie les critères d'inclusions et de non inclusion. Une nouvelle explication est donnée aux parents et à l'enfant en cas de questions.

Une strate de randomisation est choisie par l'anesthésiste : chirurgie très douloureuse ou moyennement à peu douloureuse. Ce choix est dicté selon son expérience. L'ordonnance est remplie et envoyée à la pharmacie de recherche clinique. L'envoi est suivi d'un appel téléphonique pour valider la bonne réception. Une fois le médicament préparé, la pharmacie appelle la salle de réveil pour signaler l'envoi du médicament par le pneumatique. Un agent se détache alors pour aller y chercher le médicament.

Une mention type est inscrite dans le dossier médical de l'enfant concernant l'inclusion dans le protocole DEXPED.

Le médicament est par la suite administré au moment de l'induction anesthésique et une feuille d'administration avec l'horaire exact de l'administration est remplie. Elle sera envoyée à la pharmacie avec l'ordonnance originale, la seringue vide ou avec le reste de produit non administré.

L'ensemble des données est recueilli à 24 heures et consigné sur le CRF dans le classeur investigateur.

c) Parcours pharmacie

Les seringues sont préparées par la pharmacie. Une étiquette est apposée sur chaque seringue préparée dans le cadre de l'étude DEXPED.

Le maintien de l'aveugle est garanti par une préparation protocolisée : des seringues de 8mL de produits sont préparées (8mL de placebo ou 8mL de dexaméthasone à la concentration de 1mg/mL, la posologie à administrer est de 0,2mL/kg).

La dexaméthasone et le sérum physiologique sont tous les deux des solutions liquides, incolores et inodores permettant le bon maintien de l'aveugle.

Chaque seringue est conditionnée dans un sachet plastique avec une contre-étiquette.

L'administration du produit est tracée à la fois dans le dossier médical du patient et dans les documents d'enregistrement de l'étude.

Les seringues sont préparées extemporanément avant administration en accord avec la RCP de la dexaméthasone.

Modèle de contre étiquette apposée sur le sachet contenant la seringue

ESSAI DEXPED / CHU DE NANCY
Allée du Morvan – 54511 Vandoeuvre CEDEX - Tel : +33 383155272
Site : NANCY – Service ANESTHESIE PEDIA – Pr MEISTELMAN
DEXAMETHASONE / PLACEBO (8 mg / 8 mL)
Seringue de 10 mL – Voie IVD
Identité patient – Voir suremballage
Patient : |_|-|_|_| n° : |_|-|_|_|
prescripteur : MEISTELMAN numéro d’ordonnancier :
A administrer avant le :
Médicament pour Recherche Biomédicale

Modèle d’étiquette apposée sur la seringue

Liste « P » : Peu à moyennement douloureuse

Etude DEXPED/ Promoteur : CHRU Nancy/IP : Pr MEISTELMAN
N° de téléphone du promoteur: 03.83.15.52.72
Initiales : |_| - |_| N° Inclusion : |_|_P_| - |_|_|_|
Date de la dispensation :
A conserver entre 2 et 8°C

Liste « T » : Très douloureuse

Etude DEXPED/ Promoteur : CHRU Nancy/IP : Pr MEISTELMAN
N° de téléphone du promoteur: 03.83.15.52.72
Initiales : |_| - |_| N° Inclusion : |_|_T_| - |_|_|_|
Date de la dispensation :
A conserver entre 2 et 8°C

La pharmacie assure le suivi de la mise en stock des produits (dexaméthasone et NaCl) ainsi que de la dispensation et de la destruction des seringues.

d) État actuel de l'étude

Le flowchart (figure 1) détaille l'avancée actuelle de l'étude.

Nous avons pour l'instant passé en revue 311 patients âgés de 6 à 15 ans ayant une consultation d'anesthésie entre le 6 Janvier et le 17 Mars 2020. Deux-cent-quatre-vingt-quatorze ne présentaient pas les critères d'inclusion.

Quinze patients avaient les critères d'inclusion. Parmi eux, 5 ont refusé de participer à l'étude, 5 présentaient des critères d'exclusion, 1 patient n'a pas reçu l'information en consultation et 1 patient n'avait pas le consentement signé au moment de la visite pré anesthésique.

Il y a actuellement 3 inclusions et nous sommes dans l'attente de la reprise de l'étude dès l'avis favorable de la DRCI.

e) Publication

Dans le cadre de ce travail de mémoire nous avons, avec la DRCI, soumis pour publication ce protocole au British Medical Journal Open le 11/01/20. Nous sommes dans l'attente de la réponse du rédacteur en chef.

CONCLUSION

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la dexaméthasone IV à la dose de 0,2mg/kg après bloc du membre inférieur chez l'enfant. Cela permettra de valider ou non ce qui est fait en pratique clinique et d'apporter des informations supplémentaires dans la connaissance et la gestion de l'analgésie multimodale post-opératoire chez l'enfant. La mise en place de ce protocole de recherche dans lequel nous nous sommes impliqués dès la rédaction initiale nous a permis de nous former à la recherche clinique et aux difficultés actuelles de mise en place d'une étude prospective randomisée. Des difficultés supplémentaires sont liées au fait qu'il s'agit d'une étude pédiatrique avec des contraintes spécifiques : questionnaire adapté à l'âge de l'enfant et nécessité d'obtention du consentement éclairé des deux parents.

Une future étude avec plusieurs bras de randomisation et des posologies différentes de dexaméthasone permettrait d'ajuster la dose minimale nécessaire, non associée à des effets indésirables permettant l'amélioration de l'analgésie post-opératoire chez l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Rio D, Fetu D, Gierens B. La réhabilitation digestive rapide en chirurgie colique. 2010;;1–
- 2 Jakobsen DH, Sonne E, Basse L, *et al.* Convalescence after colonic resection with fast track versus conventional care. *Scandinavian Journal Of Surgery* 2004;**93**:24–8.
- 3 Schwenk W, Haase O, Raue W, *et al.* Einführung der „Fast-track-“Kolonchirurgie in den klinischen Alltag. *Zentralbl Chir* 2004;**129**:502–9.
- 4 Basse L, Thorbøl JE, Løssl K, *et al.* Colonic Surgery With Accelerated Rehabilitation or Conventional Care. *Diseases of the Colon & Rectum* 2004;**47**:271–8.
- 5 Stephen AE, Berger DL. Shortened length of stay and hospital cost reduction with implementation of an accelerated clinical care pathway after elective colon resection. *Surgery* 2003;**133**:277–82.
- 6 Schulze S, Andersen J, Overgaard H, *et al.* Effect of Prednisolone on the Systemic Response and Wound Healing After Colonic Surgery. *Archives of Surgery* 1997;**132**:129–35.
- 7 Anderson ADG, McNaught CE, MacFie J, *et al.* Randomized clinical trial of multimodal optimization and standard perioperative surgical care. *Br J Surg* 2003;**90**:1497–504.
- 8 Basse L, Raskov HH, Jakobsen DH, *et al.* Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg* 2002;**89**:446–53
- 9 Basse L, Jakobsen DH, Billesbølle P, *et al.* A Clinical Pathway to Accelerate Recovery After Colonic Resection. *Annals of Surgery* 2000;**232**:51–7.
- 10 Andersen J, Kehlet H. Fast track open ileo-colic resections for Crohn's disease. *Colorectal Disease* 2005;**7**:394–7.
- 11 Haute Autorité de Santé. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) : état des lieux et perspectives. 2016.
- 12 Guirimand F, Le Bars D. [Physiology of nociception]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 1996;**15**:1048–79.
- 13 Chauvin M. Hyperalgésie périopératoire : mécanismes et prévention. Les conférences d'actualisation de la SFAR : p1-16, Paris, 2011.
- 14 Ullah H, Samad K, Khan FA. Continuous interscalene brachial plexus block versus parenteral analgesia for postoperative pain relief after major shoulder surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**106**:CD007080.

- 15 Abram SE. Does Continuous Peripheral Nerve Block Provide Superior Pain Control to Opioids? A Meta-Analysis. *Yearbook of Anesthesiology and Pain Management* 2007;**2007**:219–20.
- 16 Liu SS, Strodtbeck WM, Richman JM, *et al.* A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia* 2005;**101**:1634–42.
- 17 Wulf H, Löwe J, Gnutzmann K-H, *et al.* Femoral nerve block with ropivacaine or bupivacaine in day case anterior crucial ligament reconstruction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;**54**:414–20.
- 18 Schug SA, Chong C. Pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;**22**:738–43.
- 19 Ludot H, Berger J, Pichenot V, *et al.* Continuous peripheral nerve block for postoperative pain control at home: a prospective feasibility study in children. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2008;**33**:52–6.
- 20 Horn E-P, Schroeder F, Wilhelm S, *et al.* Wound Infiltration and Drain Lavage with Ropivacaine After Major Shoulder Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 1999;**89**:1461.
- 21 Mulroy MF, Burgess FW, Emanuelsson B-M. Ropivacaine 0.25% and 0.5%, But Not 0.125%, Provide Effective Wound Infiltration Analgesia After Outpatient Hernia Repair, But With Sustained Plasma Drug Levels. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999;**24**:136–41.
- 22 Ilfeld BM, Mariano ER, Williams BA, *et al.* Hospitalization costs of total knee arthroplasty with a continuous femoral nerve block provided only in the hospital versus on an ambulatory basis: a retrospective, case-control, cost-minimization analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2007;**32**:46–54.
- 23 Lintner S, Shawen S, Lohnes J, *et al.* Local anesthesia in outpatient knee arthroscopy: a comparison of efficacy and cost. *Arthroscopy* 1996;**12**:482–8.
- 24 Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S, *et al.* The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2011;**68**:1–14.
- 25 Miller R, Cohen N, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Young W. Miller's Anesthesia : Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In: *Miller's Anesthesia*, ed. Elsevier Philadelphia, p1684-1720, 2015.
- 26 Meistelman C, Benhamou D, Barre J, *et al.* Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology* 1990;**72**:470–3.
- 27 Deruddre S, Combettes E, Estebe J-P, *et al.* Effects of a bupivacaine nerve block on the axonal transport of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) in a rat model of carrageenan-induced inflammation. *Brain Behav Immun* 2010;**24**:652–9.

- 28 Beloeil H, Gentili M, Benhamou D, *et al.* The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in rats. *Anesthesia & Analgesia* 2009;**109**:943–50.
- 29 Yanagitate F, Strichartz GR. Bupivacaine inhibits activation of neuronal spinal extracellular receptor-activated kinase through selective effects on ionotropic receptors. *Anesthesiology* 2006;**104**:805–14.
- 30 Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, *et al.* Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology* 2004;**100**:852–60.
- 31 Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, *et al.* Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *Br J Anaesth* 2006;**96**:77–87.
- 32 Pöpping DM, Elia N, Marret E, *et al.* Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009;**111**:406–15.
- 33 Huynh TM, Marret E, Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Anaesthesiology* 2015;**32**:751–8.
- 34 Choi S, Rodseth R, McCartney CJL. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 2014;**112**:427–39.
- 35 Desmet M, Braems H, Reynvoet M, *et al.* I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *British Journal of Anaesthesia* 2013;**111**:445–52.
- 36 Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, *et al.* The Effects of Perineural Versus Intravenous Dexamethasone on Sciatic Nerve Blockade Outcomes. *Anesthesia & Analgesia* 2014;**118**:1113–9.
- 37 Abdallah FW, Johnson J, Chan V, *et al.* Intravenous Dexamethasone and Perineural Dexamethasone Similarly Prolong the Duration of Analgesia After Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2015;**40**:125–32.
- 38 Rosenfeld DM, Ivancic MG, Hattrup SJ, *et al.* Perineural versus intravenous dexamethasone as adjuncts to local anaesthetic brachial plexus block for shoulder surgery. *Anaesthesia* 2016;**71**:380–8.
- 39 Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, *et al.* Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine* 2002;**27**:581–6.

- 40 DREAMS Trial Collaborators and West Midlands Research Collaborative. Dexamethasone versus standard treatment for postoperative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomised controlled trial (DREAMS Trial). *BMJ* 2017;**357**:j1455.
- 41 Steward DL, Welge JA, Myer CM. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;**92**:CD003997.
- 42 Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science* 1998;**94**:557–72. doi:10.1042/cs0940557
- 43 Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005;**353**:1711–23.
- 44 Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, *et al.* International Union of Pharmacology. LXV. The Pharmacology and Classification of the Nuclear Receptor Superfamily: Glucocorticoid, Mineralocorticoid, Progesterone, and Androgen Receptors. *Pharmacological Reviews* 2006;**58**:782–97.
- 45 Leonard Buckbinder BSP, Ralph P Robinson BSP. The Glucocorticoid Receptor: Molecular Mechanism and New Therapeutic Opportunities. *Current Drug Target - Inflammation & Allergy* 2002;**1**:127–36.
- 46 Schulze S. Effect of Prednisolone on the Systemic Response and Wound Healing After Colonic Surgery. *Archives of Surgery* 1997;**132**:129–35.
- 47 Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990;**48**:168–78.
- 48 Hargreaves KM, Swift JQ, Roszkowski MT, *et al.* Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1994;**78**:503–10.
- 49 Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *Journal of the American College of Surgeons* 2002;**195**:694–712.
- 50 Ferreira SH, Cunha FQ, Lorenzetti BB, *et al.* Role of lipocortin-1 in the anti-hyperalgesic actions of dexamethasone. *British Journal of Pharmacology* 1997;**121**:883–8.
- 51 Darmani NA, Ray AP. Evidence for a Re-Evaluation of the Neurochemical and Anatomical Bases of Chemotherapy-Induced Vomiting. *Chemical Reviews* 2009;**109**:3158–99.
- 52 Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S, *et al.* The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1990;**68**:325–45.

- 53 Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *The American Journal of Medicine* 2001;**111**:106–12.
- 54 Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2008;**358**:2482–94.
- 55 Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, *et al.* Non-Analgesic Effects of Opioids: Opioid-induced Nausea and Vomiting: Mechanisms and Strategies for their Limitation. *Current Pharmaceutical Design* 2012;**18**:6043–52.
- 56 Kenny GNC. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994;**49**:6–10.
- 57 Apfel CC, Kranke P, Katz MH, *et al.* Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design †. *British Journal of Anaesthesia* 2002;**88**:659–68.
- 58 Chu C-C, Hsing C-H, Shieh J-P, *et al.* The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *European Journal of Pharmacology* 2014;**722**:48–54.
- 59 Islam A, Thompson KSJ, Akhtar S, *et al.* Increased 5-HT_{2A} receptor expression and function following central glucocorticoid receptor knockdown in vivo. *European Journal of Pharmacology* 2004;**502**:213–20.
- 60 Suzuki T, Sugimoto M, Koyama H, *et al.* Inhibitory Effect of Glucocorticoids on Human-cloned 5-hydroxytryptamine_{3A} Receptor Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Anesthesiology* 2004;**101**:660–5.
- 61 Slotkin TA, Kreider ML, Tate CA, *et al.* Critical Prenatal and Postnatal Periods for Persistent Effects of Dexamethasone on Serotonergic and Dopaminergic Systems. *Neuropsychopharmacology* 2005;**31**:904–11.
- 62 Sapolsky RM. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocrine Reviews* 2000;**21**:55–89.
- 63 Hursti TJ, Fredrikson M, Steineck G, *et al.* Endogenous cortisol exerts antiemetic effect similar to that of exogenous corticosteroids. *British Journal of Cancer* 1993;**68**:112–4.
- 64 KAGEYAMA Y. A Case of Isolated ACTH Deficiency Who Developed Autoimmune-Mediated Hypothyroidism and Impaired Water Diuresis during Glucocorticoid Replacement Therapy. *Endocrine Journal* 2000;**47**:667–74.
- 65 Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996;**335**:1206–12.
- 66 Hikasa Y, Takase K, Saito K, *et al.* Antagonism of the emetic action of xylazine by α -adrenoceptor blocking agents. *European Journal of Pharmacology* 1986;**130**:229–35.

- 67 Ho C-M, Ho S-T, Wang J-J, *et al.* Dexamethasone Has a Central Antiemetic Mechanism in Decerebrated Cats. *Anesthesia & Analgesia* 2004;**99**:734–9.
- 68 De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, *et al.* Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2011;**115**:575–88.
- 69 Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, *et al.* Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects : systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2013;**110**:191–200.
- 70 Salengro A. Analgésie postopératoire _ dexamethasone pour tous les patients ?, Les conférences d’actualisation du MAPAR, p575–81, Paris, 2009.
- 71 Woo JH, Kim YJ, Kim DY, *et al.* Dose-dependency of dexamethasone on the analgesic effect of interscalene block for arthroscopic shoulder surgery using ropivacaine 0.5%. *European Journal of Anaesthesiology*
- 72 Cummings KC, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, *et al.* Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *British Journal of Anaesthesia* 2011;**107**:446–53.
- 73 Melton MS, Klein SM, Gan TJ. Management of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;**24**:612–9.
- 74 Diemunsch P. Conférence d’experts – Texte court. Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. *Annales francaises d’anesthésie et de réanimation* 2008;**27**:866–78.
- 75 Fiche produit RCP dexaméthasone. 2010. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62365493&typedoc=R>
- 76 La Brière De F, Ecoffey C. Analgésie en pédiatrie. Les conférences d’actualisation de la SFAR : p1-20, Paris, 2013.
- 77 Hong JY, Han SW, Kim WO, *et al.* Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. *British Journal of Anaesthesia* 2010;**105**:506–10.
- 78 Murni Sari Ahmad A, Azarinah I, Esa K, *et al.* Intravenous Dexamethasone in Combination with Caudal Blocks prolongs Postoperative Analgesia in Pediatric Daycare Surgery. *Middle East J Anaesthesiol* 2015;**23**:177–83.
- 79 Zhu C, Zhang S, Gu Z, *et al.* Caudal and intravenous dexamethasone as an adjuvant to pediatric caudal block: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2018;**28**:195–203.
- 80 Kim EM, Lee JR, Koo BN, *et al.* Analgesic efficacy of caudal dexamethasone combined with ropivacaine in children undergoing orchiopexy. *Br J Anaesth* 2014;**112**:885–91.

- 81 Eslahi A. Efficacy of dexamethasone on postoperative analgesia in children undergoing hypospadias repair. *Pak J Med Sci* 1969;**32**:1–5.
- 82 Mohamed SK, Ibraheem AS, Abdelraheem MG. Preoperative intravenous dexamethasone combined with glossopharyngeal nerve block: role in pediatric postoperative analgesia following tonsillectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;**266**:1815–9.
- 83 Veneziano G, Martin DP, Beltran R, *et al.* Dexamethasone as an Adjuvant to Femoral Nerve Block in Children and Adolescents Undergoing Knee Arthroscopy: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2018;**43**:438–44.
- 84 Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, *et al.* Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008;**300**:2621–30. d
- 85 Geva A, Brigger MT. Dexamethasone and tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;**144**:838–43.
- 86 Bellis JR, Pirmohamed M, Nunn AJ, *et al.* Dexamethasone and haemorrhage risk in paediatric tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2014;**113**:23–42.
- 87 Yiu Y, Mahida JB, Cooper JN, *et al.* The effect of perioperative dexamethasone dosing on post-tonsillectomy hemorrhage risk. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2017;**98**:19–24.
- 88 Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, *et al.* Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2013;**110**:191–200.
- 89 Hermans V, De Pooter F, De Groote F, *et al.* Effect of dexamethasone on nausea, vomiting, and pain in paediatric tonsillectomy. *British Journal of Anaesthesia* 2012;**109**:427–31.
- 90 Fournier R, Van Gessel E, Gaggero G, *et al.* Postoperative analgesia with “3-in-1” femoral nerve block after prosthetic hip surgery. 1998;**45**:34–8.

FIGURE

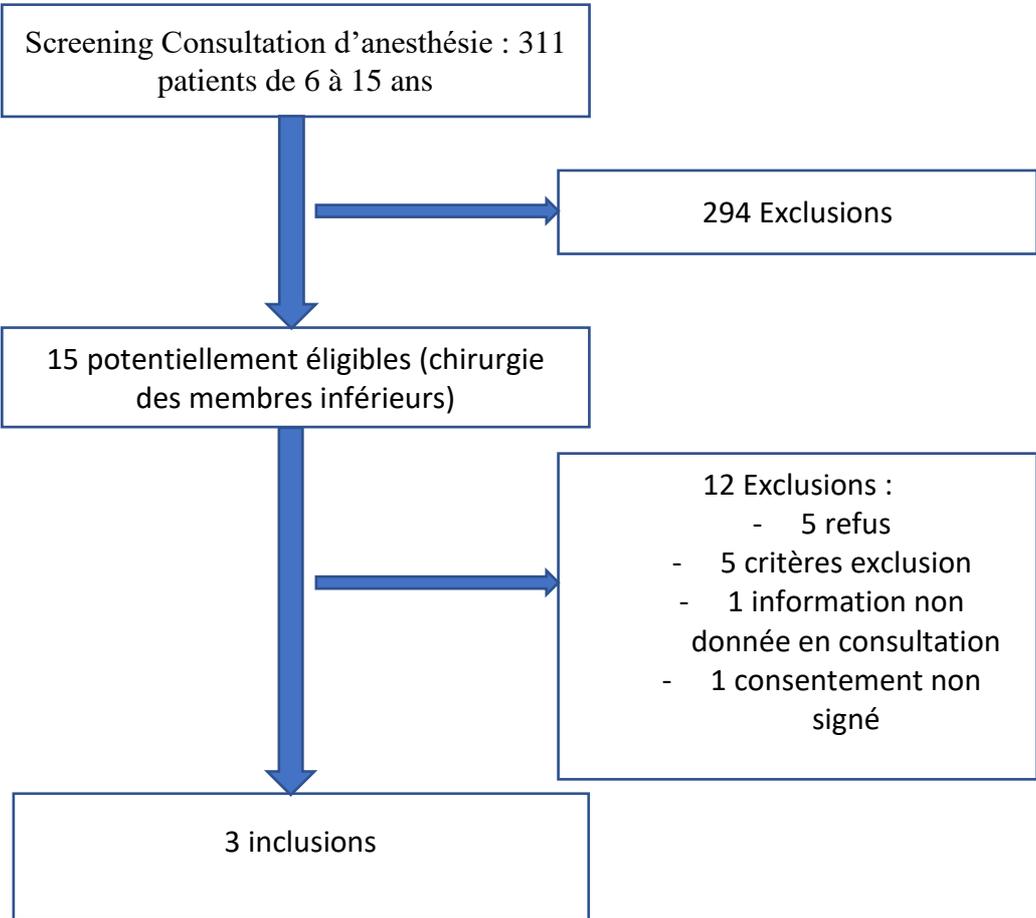


Figure 1. Etat actuel de l'étude

ANNEXES

Annexe 1. Feuille d'information aux représentants légaux

Protocole : DEXPED
N°EudraCT : **2018-000314-38**
DI CE Version 2 du 24/09/2019

DOCUMENT D'INFORMATION / PARENTS

Un investigateur vous propose que votre enfant participe à une Recherche Interventionnelle. Lisez attentivement ce document et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Après un délai de réflexion, vous pourrez alors décider si vous souhaitez que votre enfant participe à cette recherche interventionnelle ou non.

Titre de la Recherche : Efficacité de la dexaméthasone IV, comparativement au placebo, administrée au moment de la réalisation d'un bloc antalgique du membre inférieur, sur la douleur post- opératoire chez l'enfant : essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle

Investigateur principal : Pr Claude Meistelman, Service anesthésie réanimation, Rue du Morvan 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy

Nom et adresse du Promoteur: CHRU de Nancy - 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY cedex

Monsieur, Madame,

Votre enfant va être opéré des membres inférieurs avec possibilité d'un bloc (anesthésie loco-régionale) à visée antalgique, c'est pourquoi :

Le Docteur / Professeur (Nom et prénom).....
Service, Etablissement, Adresse :
Téléphone

Investigateur, vous propose de participer à une Recherche Interventionnelle dont vous trouverez les détails ci-dessous.

Vous pouvez solliciter une personne de confiance qui vous aidera dans vos démarches et assistera aux entretiens médicaux afin de vous aider dans vos décisions.

CONTEXTE DE LA RECHERCHE

Votre enfant va se faire opérer. Afin de garantir son confort sur le plan antalgique, une anesthésie loco-régionale en plus de l'anesthésie générale vous est proposée par le médecin anesthésiste. L'anesthésie loco-régionale permet « d'endormir » les nerfs de la région opérée afin de minimiser la douleur après l'opération. Pour se faire, le médecin va utiliser un anesthésique local qu'il va mettre au contact ou à proximité des nerfs d'intérêt afin de diminuer l'influx douloureux lié à la chirurgie. Ce geste se fait sous échographie afin de repérer plus facilement l'endroit d'injection.

La durée d'efficacité de cet anesthésique local est variable selon la molécule, allant de 8 à 12h. Pour augmenter ce temps de soulagement de la douleur, des autres molécules peuvent être utilisées et en particulier la dexaméthasone. Plusieurs études ont montré son intérêt chez l'adulte. Par extension, ce produit est également administré chez l'enfant malgré

des études moins nombreuses. Actuellement l'administration de dexaméthasone est laissée à l'appréciation du médecin selon sa pratique.

Afin de valider les pratiques dérivées des recommandations de l'adulte, nous proposons une étude qui pourrait confirmer l'intérêt de l'administration de la dexaméthasone dans la gestion de la douleur post opératoire avec par conséquent une diminution des médicaments antalgiques consommés. Il n'existe en effet à ce jour aucune étude concernant l'efficacité de la dexaméthasone IV sur la douleur post opératoire lors de la réalisation d'un bloc périphérique péri-nerveux chez l'enfant.

Nous proposons que votre enfant participe à cette étude.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

La recherche à laquelle nous proposons à votre enfant de participer a pour but d'étudier si l'injection de dexaméthasone au moment de la réalisation d'un bloc des nerfs du membre inférieur diminue la douleur après l'opération et donc diminue également la quantité de médicaments contre la douleur consommée.

METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Cette recherche se déroulera au sein du CHRU de Nancy, dans le bloc opératoire de l'hôpital d'enfant. Elle inclura 80 patients qui, comme votre enfant, ont besoin d'une chirurgie du membre inférieur avec indication d'une anesthésie loco-régionale à visée antalgique (c'est à dire pour diminuer la douleur après l'opération).

Un tirage au sort aura lieu avec, au moment de l'induction anesthésique (endormissement), l'injection soit de dexaméthasone, soit de sérum physiologique (qui n'a aucun effet = placebo). Ni le médecin, ni l'infirmière, ni vous ou votre enfant ne saurez quel produit sera administré, seul le pharmacien (qui prépare le médicament et effectue le tirage au sort) connaîtra le traitement alloué.

Il est indispensable que les personnes qui vont évaluer la douleur dans la période post opératoire ne soient pas au courant du traitement administré afin que leur évaluation soit la plus objective possible, c'est à dire non influencée par la connaissance du produit injecté.

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

Temps N°1 : Consultation pré-anesthésique (visite d'information sur la recherche et remise du consentement)

Une présentation de l'étude vous est donnée avec toutes les informations nécessaires à condition que votre enfant puisse être inclus dans le protocole Une note d'information est également transmise à votre enfant.

Les critères d'inclusion sont :

- Personne affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime
- Enfants de 6 à 15 ans
- Devant bénéficier d'une chirurgie pour laquelle un bloc péri-nerveux du membre inférieur à visée antalgique est indiqué
- Bénéficiant d'une consultation anesthésique entre J-90 et J-2 par rapport à l'intervention
- Consentement des tuteurs légaux

Aussi l'enfant ne pourra être inclus si :

- Contre indication à l'utilisation de dexaméthasone
- Intervention septique
- Traitement par corticoïdes dans les 7 jours précédant l'intervention

- Personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L1122-2 du code de la santé publique (personne privée de liberté, faisant l'objet de soins psychiatriques)
- Antécédent de diabète
- Chirurgie ambulatoire
- Retard mental de l'enfant
- Etat psychotique non contrôlé
- Pose d'un cathéter péri-nerveux
- Patiente enceinte

Par la suite, vous disposerez ainsi que votre enfant d'une période de réflexion d'au moins 48h. Pendant ce temps de réflexion, il vous est possible d'appeler le secrétariat d'anesthésie la journée pour parler à un médecin anesthésiste si jamais vous avez des questions.

Temps N°2 : Visite pré-anesthésique (recueil du consentement et tirage au sort)

Si vous êtes d'accord pour que votre enfant participe à cette étude et après une nouvelle vérification des critères d'éligibilités (critères d'inclusion et non-inclusion), le consentement signé des deux représentants légaux (**accord des deux parents**) sera recueilli lors de l'hospitalisation de votre enfant la veille ou le jour de l'intervention.

Le reste de la consultation se passe classiquement avec un examen clinique et des examens complémentaires si besoin selon la chirurgie.

Il sera ensuite procédé au tirage au sort du traitement qui sera administré à votre enfant : dexaméthasone ou de sérum physiologique (placebo). L'anesthésiste transmettra les résultats de la randomisation au pharmacien. Ce dernier fera parvenir le traitement préparé à l'avance au bloc opératoire le matin de l'intervention.

Le matin de l'intervention, l'ensemble des enfants inclus recevront une prémédication commune permettant de les détendre et de diminuer leur stress avant l'intervention.

Votre enfant sera ensuite endormi (anesthésie générale) selon les protocoles en vigueur.

Puis un bloc du membre inférieur sera réalisé.

Votre enfant recevra alors selon son groupe :

- Soit de la dexaméthasone IV en injection unique à une dose de 0,2 mg/kg au moment de l'induction anesthésique
- Soit le même volume de placebo (sérum physiologique) au moment de l'induction anesthésique.

Durant l'opération, votre enfant recevra une injection systématique de paracétamol 30 minutes avant la fin du geste chirurgical.

Une fois l'opération terminée, votre enfant sera transféré en salle de surveillance post interventionnelle avec réveil et évaluation de la douleur et des nausées/vomissements post opératoires (par l'interrogatoire de l'enfant) en notant les heures de relevé. Par la suite, il retournera dans un service conventionnel avec évaluation régulière (toutes les 4 heures) de la douleur et des nausées/vomissements (toutes les 4 heures).

Si votre enfant a mal ou présente des nausées ou vomissements dans la période post opératoire, des médicaments seront prescrits par le médecin anesthésiste afin de le soulager et cela, quel que soit le groupe tiré au sort. La quantité de ces médicaments sera enregistrée afin de voir ou non la diminution de leur consommation.

La prise en charge est modifiée par le fait que le tirage au sort impose l'administration de dexaméthasone ou de sérum physiologique (placebo) à votre enfant. Dans le cadre d'une prise en charge habituelle, l'administration de dexaméthasone est laissée à l'appréciation du clinicien selon sa pratique.

A noter que si vous acceptez que votre enfant participe à cette recherche, il ne pourra pas participer simultanément à une autre recherche.

ALTERNATIVES MEDICALES

Si vous ne souhaitez pas que votre enfant participe à cette recherche, il bénéficiera d'une prise en charge habituelle avec injection de dexaméthasone selon l'appréciation du médecin anesthésiste après induction anesthésique et anesthésie loco-régionale. L'ensemble de la prise en charge sera identique aux pratiques usuelles.

PRISE EN CHARGE EN CAS DE FIN PREMATUREE

Vous pouvez à tout moment décider de retirer votre consentement et de mettre fin à la participation de votre enfant à l'étude.

Si telle est votre décision, votre enfant bénéficiera par la suite d'une prise en charge habituelle.

Le médecin anesthésiste peut interrompre temporairement ou définitivement la participation de votre enfant à cette recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux ses intérêts.

DUREE DE PARTICIPATION DE VOTRE ENFANT

La participation de votre enfant à cette recherche débutera au moment du recueil du consentement (la veille ou jour de l'intervention) et se terminera 24h après la fin de la chirurgie.

Ainsi, la durée maximale de participation est estimée à 48h.

BENEFICES LIES A LA RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

- Si notre hypothèse est vérifiée : lorsque l'anesthésie loco régionale du membre inférieur est associée à l'injection IV de dexaméthasone, un allongement de la qualité et de la durée de l'analgésie post opératoire retardera l'apparition de douleurs post-opératoires et une diminution de la consommation de médicaments antalgiques (contre la douleur) dans les 24 premières heures post-opératoires sera observée.
La diminution de consommation de médicaments antalgiques post opératoire permettrait de diminuer les effets indésirables liés à cette classe de médicaments tels que : constipation, somnolence, diminution de la fréquence respiratoire voire apnée, prurit. De ce fait elle permettra d'accélérer la récupération de votre enfant après l'opération. De plus, la dexaméthasone lutte aussi contre les vomissements ce qui améliore le confort de votre enfant.
Dans une démarche plus globale, nous espérons améliorer le confort post opératoire ainsi que le vécu de votre enfant devant bénéficier d'une chirurgie programmée.
- L'amélioration de l'analgésie post opératoire (qualité et durée), si cela est démontré, permettrait une récupération plus rapide et une analgésie limitée aux antalgiques qui ne sont pas à base de morphine (meilleure qualité de vie des patients car entraîne moins d'effets indésirables) permettant la prise en charge en ambulatoire (sortie précoce) pour certains types de chirurgie et donc une diminution des durées de séjour et par conséquent une diminution des coûts pour l'hôpital et la société.

CONTRAINTE ET RISQUES LIES A LA REALISATION DE CETTE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

Pour les enfants affectés au groupe « dexaméthasone », les risques sont liés à une hypersensibilité à la dexaméthasone ou à l'un des excipients, un état infectieux ou un état psychotique non contrôlé. Ces risques sont très rares.

Pour les enfants affectés au groupe « sérum physiologique (placebo) », nous ne prévoyons pas qu'ils soient exposés à des risques supplémentaires hormis ceux couramment associés lors d'une anesthésie loco-régionale.

D'autres effets secondaires non mentionnés dans cette note d'information car non encore décrits, à ce jour peuvent survenir. Dans ce cas, vous devez en informer votre médecin investigateur.

VOS DROITS

La participation de votre enfant à cette recherche est entièrement libre.

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez à l'Investigateur vous proposant de participer à cette recherche interventionnelle. Vous êtes invité(e) à prendre le temps de réflexion nécessaire pour prendre votre décision.

Votre refus de participer n'aura aucune conséquence sur le type et la qualité de prise en charge de votre enfant, ni sur les relations avec l'Investigateur.

De la même manière, si vous acceptez de participer, vous pouvez décider de quitter cette recherche à tout moment sans justification et sans conséquences sur la prise en charge de votre enfant. Dans ce cas, et conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la Santé de Publique, les données déjà collectées seront utilisées, sauf opposition de votre part qui devra être exprimée par écrit. Cependant des données susceptibles de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs et le suivi de la vigilance de la recherche ne seront pas effacées et continueront à être traitées dans les conditions prévues par la recherche (article 17 du Règlement Général sur la Protection des Données, RGPD, relatif au droit à l'effacement).

Toute nouvelle information devenant disponible au cours de la recherche et pouvant avoir des implications sur votre enfant vous sera fournie par l'Investigateur.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique les résultats globaux de la recherche pourront vous être communiqués si vous le souhaitez dès que ceux-ci seront disponibles lors d'une consultation de contrôle, le cas échéant ou par voie postale si vous en faites la demande par courrier auprès de Pr Meistelman Claude, Service anesthésie réanimation, rue du Morvan 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy.

La présentation de ces résultats ou les éventuelles publications dans des revues spécialisées, ne pourront en rien permettre l'identification de votre enfant (il s'agira de données collectives et non individuelles).

SOUSCRIPTION D'ASSURANCE

Conformément à l'article L.1121-10 du Code de la Santé Publique, le CHRU de Nancy, Promoteur, a souscrit une police d'assurance pour cette recherche garantissant sa responsabilité civile, en France auprès de la compagnie SHAM (18 rue Edouard Rochet - 69372 Lyon, 04 72 75 58 65) sous la référence **141812**. Cette assurance répond aux critères de garantie définis pour la protection des personnes participant à une recherche, elle couvre la responsabilité civile de l'ensemble des intervenants de la recherche. Elle a pour objet de garantir l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche.

AVIS DU CPP ET AUTORISATION DE L'AUTORITE COMPETENTE

Conformément au Code de la Santé Publique (Titre II du Livre Ier relatif aux recherches impliquant la personne humaine), le Comité de Protection des Personnes SUD-MEDITERRANEE 3 a émis un avis favorable à la réalisation de cette recherche le **11/09/2018**.

L'ANSM a donné son autorisation pour la réalisation de cette recherche le

PROTECTION DES DONNEES

Nature des données recueillies et codage

Pour les besoins de la recherche, les données personnelles de votre enfant seront recueillies au cours de son hospitalisation. Afin de préserver son identité, les données seront codés (dé-identifiés) uniquement par un numéro et les initiales.

Contrôle qualité des données

Afin de s'assurer de leur qualité, les données recueillies pour la recherche pourront être comparées à celles présentes dans le dossier médical de votre enfant. Ce contrôle de la qualité pourra être réalisé par l'investigateur et son équipe, des personnes mandatées par le promoteur et soumises au secret professionnel, des personnes mandatées par les autorités sanitaires, des autorités publiques de contrôle légalement habilitées, et par le personnel habilité agissant sous la responsabilité de l'organisme d'assurance garantissant la responsabilité civile du promoteur. Ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Traitement des données

Dans le cadre de cette recherche, les données personnelles de votre enfant dé-identifiées seront transmises au Promoteur (le responsable de traitement) et réunies sur un fichier informatique pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de son objectif, dans les conditions garantissant leur confidentialité. Elles pourront également être traitées par du personnel habilité du promoteur, par des prestataires et partenaires, si nécessaire à l'exécution de la recherche.

Les données personnelles dé-identifiées de votre enfant seront conservées au minimum 15 ans et au maximum le temps nécessaire à la réalisation de la recherche et à sa valorisation ou pour permettre de répondre à nos obligations légales.

Les données personnelles dé-identifiées de votre enfant pourront être réutilisées par le Promoteur pour des recherches ultérieures.

Ces mêmes données dé-identifiées pourront également être transmises, pour le besoin de la présente recherche et/ou dans le cadre de recherches ultérieures, à des équipes de recherche françaises, européennes ou internationales (hors union européenne), dans le

respect de la réglementation applicable, sous une forme qui ne permettra pas votre identification directe ou indirecte. Si ces pays ne disposent pas du même niveau de protection des données personnelles que la France et l'Union européenne, le Promoteur prendra toutes les mesures nécessaires pour protéger les données recueillies et s'engagera à assurer un niveau de sécurité équivalent à celui couvert par les lois françaises et européennes pour les données envoyées à l'étranger.

Réglementation et droits

Les données personnelles de votre enfant sont collectées et traitées uniquement sur la base des fondements juridiques prévus par la réglementation dans le cadre de l'exécution des missions d'intérêt public du CHRU de Nancy, notamment celles relatives à assurer et concourir à la recherche et à l'innovation (Article 6.1.e du RGPD). Le traitement des données personnelles de votre enfant est permis par l'exception prévue à l'article 9.2 alinéas i et j.

Ce traitement des données entre dans le cadre de la méthodologie de référence MR001 que le CHRU de Nancy s'est engagé à respecter.

Conformément au RGPD, vous disposez d'un droit d'accès aux données de votre enfant (article 15), d'un droit de rectification (article 16), d'un droit à l'effacement des données de votre enfant (« droit à l'oubli ») dans les conditions prévues à l'article 17, d'un droit à la limitation du traitement prévu à l'article 18 ainsi que d'un droit d'opposition au traitement des données personnelles de votre enfant (article 21). Ces droits s'exercent auprès de l'Investigateur.

Vous disposez également d'un droit de réclamation auprès de l'autorité de contrôle en France à savoir la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Si vous souhaitez des informations sur le traitement des données personnelles de votre enfant, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données (DPO) par courrier à l'adresse suivante :

CHRU de Nancy
Délégué à la Protection des Données (DPO)
Avenue de Lattre de Tassigny
54000 NANCY

DROIT D'ACCES AUX DONNEES MEDICALES DE VOTRE ENFANT

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

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Les détails concernant cette recherche interventionnelle vous ont été communiqués par oral par l'Investigateur et vous ont été remis par écrit dans un document d'information spécifique.
Après avoir lu ce document et après avoir posé toutes les questions utiles à l'Investigateur, si vous acceptez que votre enfant participe à cette recherche, veuillez compléter le formulaire de consentement ci-dessous

Titre de la Recherche Interventionnelle : Efficacité de la dexaméthasone IV, comparativement au placebo, administrée au moment de la réalisation d'un bloc antalgique du membre inférieur, sur la douleur post- opératoire chez l'enfant : essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle.

Investigateur principal/coordonnateur :

Nom : Pr Meistelman Claude
Adresse : CHRU Nancy
Mail : c.meistelman@chru-nancy.fr

Nom et adresse du Promoteur : CHRU de Nancy Adresse du promoteur : 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY cedex

En signant ce formulaire de consentement, je confirme ce qui suit :

- J'ai compris le but et les modalités de cette recherche, qui m'ont été pleinement expliqués.
- J'ai reçu le document d'information à cette recherche et j'ai eu la possibilité d'étudier chaque page avec attention.
- J'ai disposé d'un délai de réflexion avant de prendre ma décision.
- Mon enfant est obligatoirement affilié à un régime de sécurité sociale.
- Je déclare que mon enfant n'est pas privée de liberté par une décision judiciaire/administrative ou ne fait pas l'objet de soins psychiatriques

J'ai été clairement informé(e) :

- que je suis libre d'accepter ou de refuser que mon enfant participe, et je suis libre d'arrêter à tout moment sa participation en cours de recherche. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui seront prodigués à mon enfant.
- de la finalité du traitement des données (on m'a expliqué à quoi serviraient ces données) ainsi que des destinataires de ces données. J'ai bien noté que mes droits d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation, et d'opposition prévus par le Règlement Général Européen sur la Protection des Données (RGPD) s'exercent à tout moment auprès de l'Investigateur qui suit mon enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît l'identité de mon enfant.
- que toutes les données concernant mon enfant, y compris son dossier médical, resteront confidentielles et pourront être consultées par les personnes autorisées (détaillées dans le document d'information joint) soumises au secret professionnel

Annexe 2. Feuille d'information des enfants âgés de 6 à 10 ans

Protocole : DEXPED
N°EudraCT : 2018-00314-38
DI-CE version 1.2 du 12/07/2018

DOCUMENT D'INFORMATION / MINEUR DE 6 à 10 ans

Un médecin te propose de participer à une recherche.
Lis ou fais-toi lire attentivement cette notice et pose toutes les questions que tu souhaites.
Tu pourras ensuite décider si tu veux participer à cette recherche ou non.

Titre de la Recherche : Efficacité de la dexaméthasone IV, comparativement au placebo, administrée au moment de la réalisation d'un bloc antalgique du membre inférieur, sur la douleur post- opératoire chez l'enfant : essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle

Tu vas être opéré de la jambe, c'est pourquoi :

Le docteur te propose de participer à une recherche concernant un médicament (la dexaméthasone) utilisé lors de l'anesthésie (lorsque tu dors) afin de savoir si ça diminue la douleur après l'opération.

Si tu es d'accord pour participer, le médecin anesthésiste (qui t'endort) te donnera un médicament après t'avoir endormi et endormi ta jambe. Après l'opération, il faudra que tu dises si tu as mal en évaluant ta douleur sur 100: 100/100 c'est quand tu as très très mal, 0/100 c'est quand tu n'as pas du tout mal. Il faudra dire aussi si tu as envi de vomir.

Si tu ne souhaites pas participer à cette étude, tu n'as qu'à le dire à tes parents ou au médecin. Tu n'as pas à expliquer pourquoi si tu ne le souhaites pas. Bien sûr ton médecin te soignera aussi bien que tu acceptes ou non de faire cette étude.

Annexe 3. Feuille d'information des enfants âgés de 11 à 15 ans

Protocole : DEXPED
N°EudraCT : **2018-000314-38**
DI CE Version 1 du 23/04/2018

DOCUMENT D'INFORMATION / MINEUR DE 11 à 15 ans

Un médecin te propose de participer à une recherche.

Lis attentivement ce document et pose toutes les questions qui te sembleront utiles. Après un délai de réflexion, tu pourras décider si tu souhaites ou pas participer à cette recherche.

Titre de la Recherche : Efficacité de la dexaméthasone IV, comparativement au placebo, administrée au moment de la réalisation d'un bloc antalgique du membre inférieur, sur la douleur post- opératoire chez l'enfant : essai contrôlé, randomisé, en double-aveugle

Tu vas être opéré de la jambe, c'est pourquoi :

Le Docteur te propose de participer à une recherche concernant un médicament (la dexaméthasone) utilisé lors de l'anesthésie (lorsque tu dors) afin de savoir si ça diminue la douleur après l'opération.

CONTEXTE DE LA RECHERCHE

Tu vas te faire opérer. Afin de diminuer ta douleur après l'opération, une anesthésie locale en plus de l'anesthésie générale est réalisée par le médecin anesthésiste. L'anesthésie locale permet « d'endormir » les nerfs de la région opérée afin de diminuer la douleur après l'opération. Pour se faire, le médecin va utiliser un médicament qu'il va mettre au contact ou à proximité de certains nerfs afin de diminuer la douleur après la chirurgie.

Ce médicament diminuera ta douleur pendant 8 à 12h. Pour augmenter ce temps de soulagement, des autres médicaments peuvent être utilisées et en particulier un médicament appelé la dexaméthasone. Ce médicament est utilisé chez l'adulte et parfois chez l'enfant.

Nous te proposons de participer à une étude pour savoir si le médicament appelé la dexaméthasone diminue la douleur et la quantité de médicaments contre la douleur consommée.

Nous te proposons de participer à cette étude.

LIEU ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Cette recherche se déroulera au sein du CHRU de Nancy, dans le bloc opératoire de l'hôpital d'enfant. Elle inclura 80 enfants qui comme toi ont besoin d'une chirurgie de la jambe avec, en plus de l'anesthésie générale, une anesthésie locale pour diminuer la douleur après l'opération.

Au moment où tu vas t'endormir, tu recevras soit de la dexaméthasone ou du sérum physiologique qui n'a aucun effet. Ni le médecin, ni l'infirmière, ni tes parents ou toi ne connaîtront le produit qui a été administré, seul le pharmacien qui prépare le médicament connaîtra le traitement alloué.

Il est indispensable que les personnes qui vont évaluer la douleur dans la période après ton opération ne soient pas au courant du traitement administré afin que leur évaluation ne soit pas influencée par la connaissance du produit injecté.

Temps N°1 : Consultation pré-anesthésique (visite d'information sur la recherche et remise du consentement)

Une présentation de l'étude est donnée à toi et tes parents avec toutes les informations nécessaires.

Par la suite, tu disposeras avec tes parents d'une période d'au moins 2 jours, pendant laquelle tu pourras décider ou pas de participer à cette étude. Tu pourras également demander à tes parents d'appeler le secrétariat d'anesthésie si tu as des questions à poser à un médecin.

Temps N°2 : Visite pré-anesthésique (recueil du consentement et tirage au sort)

Si tu es d'accord pour participer à cette étude, tu signeras un document appelé consentement avec tes parents.

Si tu ne souhaites pas participer à cette étude, tu n'as qu'à le dire à tes parents ou au médecin. Tu n'as pas à expliquer pourquoi si tu ne le souhaites pas. Bien sûr ton médecin te soignera aussi bien que tu acceptes ou non de faire cette étude.

Temps N°3 : Opération et période d'évaluation

Si tu es d'accord pour participer, tu recevras soit le médicament appelé dexaméthasone soit du sérum physiologique qui n'a aucun effet.

Une fois l'opération terminée, il faudra que tu dises si tu as mal évaluant ta douleur (toutes les 4 heures) sur 10 : 10/10 c'est quand tu as très mal, 0/10 c'est quand tu n'as pas du tout du mal. Il faudra dire aussi si tu as envie de vomir (toutes les 4 heures).

DUREE DE TA PARTICIPATION A CETTE ETUDE

Si tu acceptes de participer, ta participation débutera au moment de ton accord et se terminera 24h après la fin de la chirurgie.

Ainsi, la durée maximale de ta participation est estimée à 48h.

VU

NANCY, le **27 avril 2020**

Le Président de Thèse

Professeur C. MEISTELMAN

NANCY, le **05 mai 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11149**

NANCY, le **15 mai 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Objectifs : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer, chez les enfants âgés de 6 à 15 ans, l'efficacité de la dexaméthasone IV à une dose unique de 0,2 mg / kg administrée en bolus au moment de l'induction anesthésique sur la douleur postopératoire précoce (premières 24 heures), comparativement au placebo, après un bloc périphérique périnerveux du membre inférieur à la ropivacaïne réalisé au décours d'une anesthésie générale.

Aspects généraux : Cette étude est monocentrique, prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle au CHU de Nancy.

Les participants : Quatre-vingt enfants, âgés de 6 à 15 ans, subissant une intervention chirurgicale pour laquelle un bloc périphérique périnerveux du membre inférieur après une anesthésie générale est indiqué sont inclus. Les critères d'inclusion sont : les enfants de six à quinze ans, devant subir une intervention chirurgicale nécessitant un bloc périphérique du membre inférieur à des fins analgésiques, avec une consultation anesthésique préopératoire entre 90 et deux jours avant la chirurgie et le consentement éclairé des représentants légaux.

Les critères d'exclusion sont: la contre-indication de la dexaméthasone en bolus, un traitement par corticoïdes au cours des sept jours précédant la chirurgie, la chirurgie ambulatoire, le retard mental, l'installation d'un cathéter nerveux périphérique.

Intervention : Une anesthésie générale est réalisée. Le patient reçoit, selon son groupe, soit 0,2 ml / kg (= 0,2 mg / kg) de dexaméthasone IV au décours de l'induction anesthésique, soit le même volume de placebo (sérum physiologique). Ensuite, le bloc du membre inférieur est effectué avec 0,3 ml / kg de ropivacaïne (concentration de 2 mg / ml)

Critères de jugement : Le critère de jugement principal est la dose totale d'opioïdes administrée (en milligrammes d'équivalent morphine) dans les 24 heures postopératoires. Les critères de jugement secondaires sont le délai entre la réalisation du bloc et la première consommation de morphinique, la durée du bloc moteur et la survenue de nausées et / ou vomissements postopératoires.

TITRE EN ANGLAIS : Efficacy of IV dexamethasone, administered at the time of analgesic blocking of the lower limb, on postoperative pain in children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2020

MOTS CLEFS : dexaméthasone, analgésie post-opératoire, anesthésie loco-régionale, anesthésie pédiatrique, ropivacaïne

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
