



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prémédication en pédiatrie : étude pilote comparant la clonidine
intra nasale au midazolam sublingual au centre hospitalier de
Roubaix**

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2016 à 16h
au Pôle Formation
par **Vincent FONTAINE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Francis VEYCKEMANS

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jérôme JASPART

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

ALR	Anesthésie locorégionale
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
FLACC	Face Legs Activity Cry Consolability
GPCR	G-protein-coupled receptor
mYPAD	modified Yale Preoperative Anxiety Score
SSPI	Salle de surveillance post-interventionnelle

Table des Matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
OBJECTIF	7
MATERIEL ET METHODES	8
I. TYPE D'ETUDE	8
II. POPULATION ETUDIEE.....	8
A. Critères d'inclusion.....	8
B. Critères de non inclusion.....	9
III. CRITERES D'EVALUATION.....	9
A. Évaluation de la prémédication.....	9
B. Données épidémiologiques et anesthésiques.....	10
IV. DEROULEMENT	10
A. Consultation pré-anesthésique.....	10
B. Période pré-opératoire et prémédication.....	11
C. Transfert au bloc opératoire.....	11
D. Protocole anesthésique.....	11
E. Réveil.....	12
F. Retour dans le service de chirurgie.....	12
V. ANALYSE STATISTIQUE	13
RESULTATS	14
I. POPULATION GENERALE.....	14
II. DESCRIPTION DES GROUPES	15
A. Données épidémiologiques et anesthésiques.....	15
III. COMPARAISON DES PROTOCOLES DE PREMEDICATION	16
A. Période pré-opératoire.....	16
B. Période per-opératoire.....	20
C. Période post-opératoire.....	20
DISCUSSION	22
I. ANALYSE DES RESULTATS	22
A. Sédatation pré-opératoire	22
B. Délai de sédatation.....	23
C. Période post-opératoire.....	25
D. Délai de sortie	26
II. LIMITES DE L'ETUDE.....	26
III. PLACE DE LA PREMEDICATION DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANXIETE PRE-OPERATOIRE.....	27
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE	31
ANNEXE	34

RESUME

Contexte : La clonidine constitue une alternative intéressante en tant que prémédication anxiolytique. Elle produit une sédation efficace et présente peu d'effets secondaires. Son administration par atomisation nasale pourrait s'avérer efficace et diminuer son délai d'action.

Méthode : Étude pilote observationnelle et prospective menée de février à juin 2016 au bloc opératoire du centre hospitalier de Roubaix. Les patients pris en charge dans le service de chirurgie pédiatrique bénéficiaient d'une prémédication par clonidine en atomisation intra nasale ou par midazolam sublingual. Le niveau de sédation évalué par l'échelle FLACC modifiée, l'acceptation du masque, les délais d'action et d'aptitude à la sortie étaient relevés.

Résultats : 93 enfants ont pu être analysés. La clonidine en atomisation intra nasale était administrée à 2,8 µg/kg et le midazolam sublingual à 0,2 mg/kg. Le délai moyen d'administration était de 50 minutes, comparable dans les deux groupes. Il n'apparaît pas de différence significative sur le niveau d'acceptation du masque (81% vs 93% ; $p=0,21$). Le niveau de sédation était significativement plus élevé dans le groupe midazolam (FLACC < 3 - 65% vs 93% ; $p<0,05$). Le délai moyen d'aptitude à la sortie était similaire.

Conclusion : La clonidine en atomisation intra nasale confère un niveau de sédation inférieur au midazolam sublingual mais un taux d'acceptation du masque satisfaisant. De plus, son utilisation ne retarde pas la sortie des patients. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour la comparaison du délai minimum d'action.

INTRODUCTION

L'anxiété pré-opératoire est un phénomène fréquent qui touche 60 à 80% des adultes et 40 à 60% des enfants en âge préscolaire. Il peut être décrit comme un malaise physique et psychique lié à l'approche d'une situation inhabituelle. L'anxiété peut être centrée sur un aspect particulier de cette expérience, la peur de la séparation, la perte de contrôle, le manque d'intimité ou l'appréhension de la douleur. Mais elle peut aussi n'avoir aucun objet et rester sans cause précise. Cette expérience dépend de plusieurs facteurs propres au patient. En pédiatrie, l'âge est un paramètre déterminant puisqu'on observe, par exemple, que les nourrissons ne présentent que peu d'angoisse liée à la séparation des parents. En revanche, la prévalence de l'anxiété pré-opératoire est élevée chez les enfants de un à trois ans ; en raison d'une immaturité affective et du manque de compréhension des raisons de l'hospitalisation, ceux-ci vivent cet événement et la séparation comme une punition. Les adolescents sont également un groupe à risque d'anxiété principalement liée au manque d'intimité, à la peur de ne pas se réveiller renvoyant à l'idée de mort, et à la perte de contrôle qu'impliquent la chirurgie et l'anesthésie [1]. D'autres éléments tels que le tempérament, les précédentes expériences médicales et l'anxiété parentale interviennent dans la genèse de cette anxiété.

L'anxiété est une réaction normale lorsqu'elle est contenue. Cependant, elle peut devenir pathologique et mener jusqu'à une attaque de panique. Jusqu'à 25% des enfants n'ayant pas reçu de prémédication anxiolytique nécessitent d'être maintenus lors de l'induction anesthésique [2]. Cette situation peut être dangereuse et s'avérer traumatisante pour le patient. Par ailleurs chez les enfants, l'anxiété pré-opératoire importante a été liée à une douleur post-opératoire accrue, à une récupération plus lente entraînant une sortie retardée et à l'apparition de troubles comportementaux post-opératoires. Ceux-ci ont été observés dans de rares cas jusqu'à plusieurs mois après l'intervention (anxiété de séparation, cauchemars, nycturie). Ce type d'expérience peut également donner naissance à des troubles

phobiques qui persisteront à l'âge adulte. Il a été montré également un lien entre l'anxiété parentale et les douleurs post-opératoires.

Ces observations soulignent l'importance de la détection et de la prise en charge de ce phénomène.

Le principe de prémédication est apparu au XIXème siècle avec pour objectif l'amélioration de la sédation et de l'analgésie per-opératoire. Cette pratique était également utilisée afin de diminuer les effets secondaires du chloroforme (effets hémodynamiques, réactions vagales). On utilisait couramment la morphine, l'atropine ou la scopolamine administrées par voie orale ou rectale. Plus tard, au milieu du XXème siècle, après l'arrivée des agents anesthésiques intraveineux plus simples d'utilisation, la prémédication est alors principalement utilisée pour diminuer l'anxiété et améliorer les conditions d'induction [3].

Les benzodiazépines ont été utilisées comme anxiolytiques à partir des années 1970. Le midazolam d'abord employé chez les adultes est ensuite devenu populaire en anesthésie pédiatrique. Son efficacité comme sédatif et sa rapidité d'action, ont contribué à généraliser son utilisation en pédiatrie.

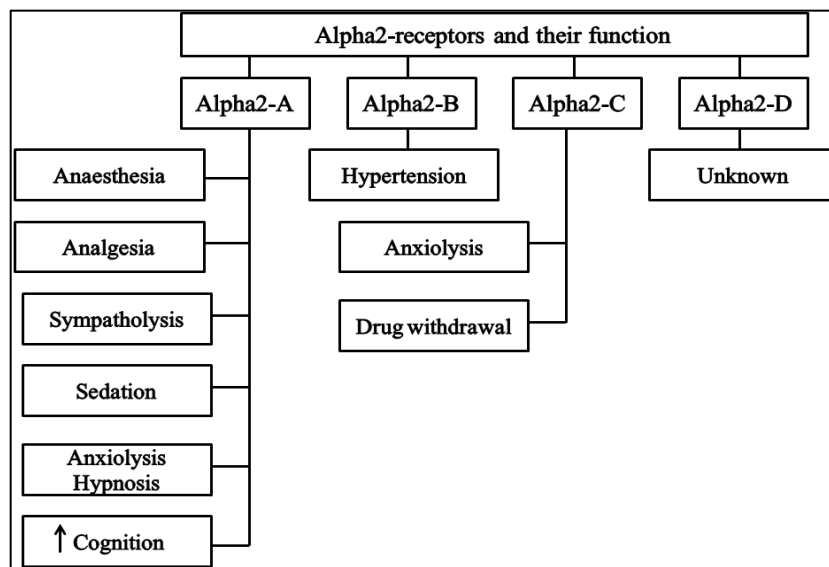
Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études ont relié l'utilisation du midazolam et la survenue d'effets indésirables observés dans la période péri-opératoire : obstruction des voies aériennes supérieures, nausées et vomissements post-opératoires, goût amer rendant son acceptation difficile, et absence d'effet analgésique. Enfin, on a évoqué la relation supposée entre le midazolam et l'apparition de troubles du comportement post-opératoires [4]. Ces événements seraient liés à une propriété amnésiante empêchant l'enfant d'assimiler efficacement son environnement et le déroulement de l'intervention. Il en garderait inconsciemment des souvenirs négatifs. Ces multiples raisons ont motivé la recherche de solutions alternatives. La kétamine, le sufentanil, la péthidine ont également été administrés en tant que prémédication. Ces derniers sont également pourvoyeurs d'effets indésirables notables (rigidité musculaire, nausées et vomissements) [5].

La clonidine est un dérivé imidazolé apparu dans les années 1960, élaboré à l'origine en Allemagne par le Dr Wolff en tant que décongestionnant nasal [6]. Il s'agit d'un composé adrénergique dont on découvre secondairement les effets sédatifs et

hypotenseurs. Dans les années 1970, il est détourné de son utilisation première et prescrit comme antihypertenseur.

Les effets de la clonidine résultent de son interaction avec les récepteurs alpha2-adrénergiques. Les récepteurs alpha-adrénergiques ont été découverts en 1948 par Ahlquist [7] et classés plus tard en deux sous catégories, alpha1 et alpha2. Les récepteurs alpha2-adrénergiques appartiennent à la famille des récepteurs couplés à la protéine G (GPCR). Ils sont transmembranaires, principalement situés au niveau pré-synaptique, et inhibent la libération de noradrénaline par diminution de production d'AMPc [8]. Une classification pharmacologique détaillée des récepteurs alpha2-adrénergiques a été faite en fonction de leur action (figure 1) : les récepteurs alpha2a, b, c. Le récepteur alpha2d serait un équivalent de l'alpha2a chez le rongeur [9]. Les agents alpha2-agonistes tels que la clonidine interagissant majoritairement avec les récepteurs alpha2a [10].

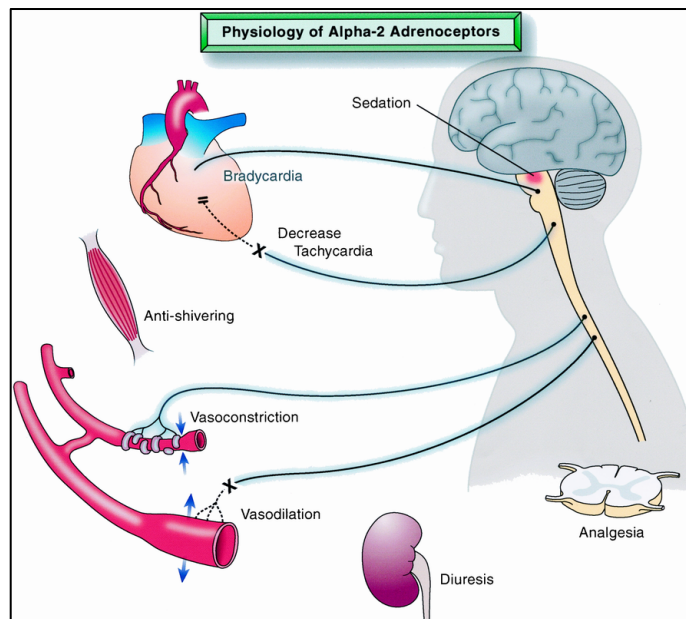
Figure 1 : Sous catégories de récepteurs alpha2-adrénergiques et leur fonction



L'affinité de la clonidine pour les récepteurs alpha2-adrénergiques est 200 fois plus importante que celle de la noradrénaline. Ceux-ci sont présents à la fois dans le tronc cérébral où leur activation va provoquer une diminution du tonus sympathique entraînant hypotension, bradycardie et une sédation par hyperpolarisation des neurones du *locus caeruleus* (noyau noradrénergique du tronc cérébral impliqué dans l'anxiété et l'alternance veille-sommeil). L'effet analgésique est probablement le résultat d'une action pluri-étagée : au niveau du tronc cérébral, de la corne dorsale

de la moelle par l'inhibition de l'influx nociceptif périphérique provenant des fibres A δ et C, et également sur les nerfs périphériques.

Figure 2 : Récepteurs alpha2-adrénergiques et leur fonction [11]



La survenue à l'arrêt brutal du traitement, d'effets indésirables à type de rebond hypertensif, tachycardie et insomnie a été observée. Des cas graves d'hémorragie cérébrale ou d'infarctus du myocarde ont également été décrits. Néanmoins, la survenue de tels effets n'a été décrite qu'après une utilisation de clonidine de plus de six jours et jamais après une administration ponctuelle [12]. À la fin du XXème siècle, c'est dans ces circonstances que la clonidine a progressivement été remplacée par de nouvelles familles de médicaments très efficaces (béta-bloquants, IEC, ARA 2), dans le traitement chronique de l'hypertension artérielle.

Dans les années 1990, à l'heure où le midazolam était devenu le « gold standard » de la prémédication anxiolytique en anesthésie pédiatrique, les effets secondaires décrits ci-dessus incitèrent à rechercher une alternative. Au cours de cette recherche de la prémédication « idéale », la clonidine réapparaît dans la pratique courante. De nombreuses études décrivent son efficacité et les bénéfices sur l'analgésie et la prévention des épisodes d'agitation [13–15]. Une méta-analyse parue en 2010 conclut à une supériorité de la clonidine sur le niveau de sédation, sur l'analgésie et la diminution de l'agitation post-opératoire. Néanmoins, son délai

d'action trop long est un inconvénient qui freine sa généralisation. Des études pharmacocinétiques décrivent l'apparition du pic plasmatique à 50 minutes par voie rectale contre 60 minutes pour la voie orale [16,17]. L'installation de l'effet sédatif pouvant prendre jusqu'à 105 minutes par administration orale [18].

L'administration d'agents actifs par voie nasale offre de nombreux avantages que ce soit pour le soignant ou le patient lui-même. Facile à réaliser, indolore, la prémédication intra nasale serait équivalente à la voie intraveineuse en terme de rapidité d'action [19]. La cavité nasale joue un rôle dans le réchauffement et l'humidification de l'air inspiré. Chez l'adulte, la muqueuse nasale située au niveau des cornets expose une surface de contact d'environ 180cm². Dans cette zone, à surface identique, la vascularisation est plus importante qu'au niveau cérébral et l'humidification s'effectue grâce à des capillaires hautement perméables [20]. La présence de la muqueuse olfactive au niveau de la lame criblée de l'ethmoïde qui s'étend vers l'étage antérieur de la boîte crânienne serait également en lien avec le passage direct des agents actifs vers le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien [21,22]. Enfin l'absence de passage hépatique permet une meilleure biodisponibilité des traitements utilisés. La voie intra nasale présente donc des caractéristiques intéressantes pour le transport rapide de traitements tels que des antalgiques, anticomitiaux ou sédatifs.

Alors que le pH acide du midazolam rend son acceptation difficile y compris par voie intra nasale, causant une irritation locale et une sensation de brûlure [23,24], la clonidine est une option très intéressante pour cette voie d'administration. Celle-ci est inodore et non irritante, de plus des études animales ont montré un bon profil d'absorption par voie nasale, avec un pic plasmatique obtenu à 10 minutes chez des rongeurs [25].

La voie intra nasale a ainsi été étudiée en anesthésie pédiatrique pour diminuer le délai d'action. Mais ni l'instillation de clonidine, ni son administration sous forme d'aérosol n'ont montré de supériorité sur ce point [26,27].

Contrairement à un aérosol pneumatique qui nébulise un produit dilué, en gouttelettes allant de 0,5 à 6µm pour atteindre l'arbre trachéo-bronchique, l'atomiseur nasal utilisé au centre hospitalier de Roubaix délivre la substance active pure sous forme de gouttelettes de 30 à 100µm de diamètre. Celles-ci se déposent directement sur l'épithélium nasal et peuvent rapidement passer dans le sang.

OBJECTIF

L'objectif principal est d'observer et de comparer l'efficacité anxiolytique de deux protocoles de prémédication en anesthésie pédiatrique. D'une part la clonidine en atomisation intra nasale et d'autre part le midazolam par voie sublinguale.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude

Ce travail prospectif observationnel, s'est déroulé de février à juin 2016 de manière monocentrique au bloc opératoire du centre hospitalier de Roubaix. Cent dix-neuf enfants hospitalisés ont été inclus consécutivement. Il s'agit d'une étude pilote préalable à un travail comparatif multicentrique.

II. Population étudiée

Âgés de 8 mois à 14 ans, les patients des deux sexes étaient classés 1 ou 2 sur l'échelle de l'American Society of Anesthesiologists. Quarante-cinq patients étaient inscrits dans un parcours de chirurgie ambulatoire programmée. Huit patients étaient hospitalisés la veille et provenaient des urgences.

Une information détaillée sur la réalisation de cette étude était remise oralement à la famille lors de la consultation d'anesthésie et le consentement éclairé obtenu.

A. Critères d'inclusion

- Enfants âgés de 6 mois à 14 ans
- ASA 1 ou 2
- Chirurgie programmée ou semi-urgente (patients admis et hospitalisés après consultation au service des urgences)

B. Critères de non inclusion

- ASA supérieur à 2
- Rhinopharyngite ou infection récente des voies aériennes
- Chirurgie en urgence, estomac plein
- Allergie ou hypersensibilité à la clonidine ou au midazolam
- Malformation cardiaque, trouble de conduction
- Refus de prémédication
- Refus de participation à l'étude

III. Critères d'évaluation

A. Évaluation de la prémédication

L'efficacité de la prémédication administrée au patient a été évaluée par l'intermédiaire de l'échelle FLACC modifiée (Annexe 1). Il s'agit d'une échelle d'hétéro évaluation élaborée pour quantifier la douleur chez l'enfant et également l'enfant handicapé [28]. Elle fait intervenir cinq items comportementaux côtés chacun de zéro à deux points. Le seuil de prescription n'est initialement pas décrit par les auteurs. Mais un score supérieur ou égal à 3 signifie l'existence probable d'une douleur.

Le score de FLACC a été choisi dans cette étude car il est rapide et simple à mettre en œuvre. Il reste valable de la petite enfance à l'adolescence. Il ne fait pas intervenir les parents qui, à l'hôpital de Roubaix, ne sont pas présents au bloc opératoire. Enfin, il utilise des critères d'évaluation communs aux échelles habituellement utilisées pour l'évaluation de l'anxiété telle que le modified Yale Preoperative Anxiety Score (mYPAS): activité psychomotrice, l'expression émotionnelle faciale, les pleurs. Il a été choisi pour côter le niveau de confort de l'enfant.

Le score de FLACC a été relevé au bloc opératoire au moment de la prise en charge de l'enfant par l'équipe d'anesthésie. Il a été réalisé dans un second temps en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) à distance de toute stimulation

(extubation). Dans cette étude, le seuil de 3 points a été retenu pour distinguer une prémédication efficace (FLACC 0 à 2), d'une prémédication moyennement ou pas efficace (FLACC 3 à 10).

En parallèle, l'acceptation du masque facial a également été étudiée de manière binaire. L'acceptation est considérée bonne dans le cas où l'enfant laisse l'équipe soignante positionner le masque facial sans pleurer ou faire opposition. Dans le cas contraire elle est considérée mauvaise.

B. Données épidémiologiques et anesthésiques

Les caractéristiques morphologiques ont été enregistrées pour chacun des patients (âge, sexe, poids) ainsi que le type de chirurgie.

Sur le plan anesthésique plusieurs éléments ont été enregistrés : le type de prémédication et son heure d'administration, la procédure d'induction anesthésique et le type d'agent morphinique utilisé, la réalisation d'une anesthésie locorégionale (ALR), l'heure d'arrivée en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI), et l'administration éventuelle de nalbuphine. Enfin, dans le service de chirurgie était notée l'heure d'aptitude à la rue selon le score de Chung.

IV. Déroulement

A. Consultation pré-anesthésique

Dans le cadre de la chirurgie programmée, une consultation d'anesthésie a été effectuée plus de 48 heures avant l'intervention selon les recommandations. Au cours de celle-ci des informations ont été remises aux parents sur les modalités anesthésiques, les critères d'admissibilité à un circuit de chirurgie ambulatoire, une prémédication anxiolytique était choisie par l'anesthésiste en charge de la consultation. Ce choix est guidé principalement par l'existence de contre indications éventuelles (syndrome d'apnée du sommeil obstructif, allergie) et par les habitudes du praticien. Au centre hospitalier de Roubaix, la clonidine intra nasale est le plus souvent utilisée et dans une moindre mesure, le midazolam sublingual.

B. Période pré-opératoire et prémédication

Le jour de l'intervention, les boissons claires sont autorisées jusqu'à 2 heures avant le transfert au bloc opératoire. La prémédication est administrée par les infirmières de chirurgie pédiatrique dans l'heure précédant le passage de l'enfant au bloc opératoire. Il n'a pas été donnée de consigne particulière quant au délai d'administration de la prémédication afin d'obtenir des résultats représentatifs de la pratique courante du service. La clonidine est prélevée grâce à une seringue graduée, elle n'est pas diluée (150 microgrammes par mL). Elle est administrée à la posologie de 3 µg/kg au niveau d'une seule narine chez un enfant assis ou demi-assis, par l'intermédiaire d'un dispositif d'atomisation intra nasale (LMA MAD Nasal, Teleflex MEDICAL). Le midazolam est administré non dilué par voie sublinguale à la posologie de 0,2 à 0,3 mg/kg (5 milligrammes par mL). La visite préanesthésique est réalisée dans le service de chirurgie pédiatrique ou directement à l'entrée au bloc opératoire.

C. Transfert au bloc opératoire

Le service de pédiatrie et le bloc opératoire n'étant pas voisins, la séparation de l'enfant et de ses parents se déroule dans la majorité des cas dès la sortie de la chambre. L'enfant est accueilli seul par l'équipe du bloc opératoire et patiente dès lors dans un espace d'attente où sont diffusés des programmes pour enfants.

D. Protocole anesthésique

Après positionnement du monitoring standard, une induction inhalatoire est réalisée, par sévoflurane 6% associé à un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote. Un cathéter intraveineux est mis en place après obtention du stade 3 de la classification de Guédel. L'administration d'un agent morphinique (sufentanil, rapifen) est réalisée préalablement à l'intubation orotrachéale ou à la pose d'un dispositif supra glottique. L'analgésie est complétée par l'administration de paracétamol. Une ALR par naropéine 1 ou 2% est réalisée en fonction de l'intervention pratiquée (bloc pénien, bloc pudendal, bloc de la paroi abdominale).

L'anesthésie est ensuite entretenue par sévoflurane (2-4%). Le protoxyde d'azote est stoppé pour la suite de l'intervention. La prévention des nausées et vomissements post-opératoires est réalisée par injection intraveineuse de dexaméthasone 100 µg/kg. À l'issue de l'intervention, l'extubation est réalisée au bloc opératoire ou dans la salle de surveillance post-interventionnelle.

E. Réveil

L'administration de nalbuphine (0,2 mg/kg) est réalisée lorsque l'analgésie est estimée insuffisante.

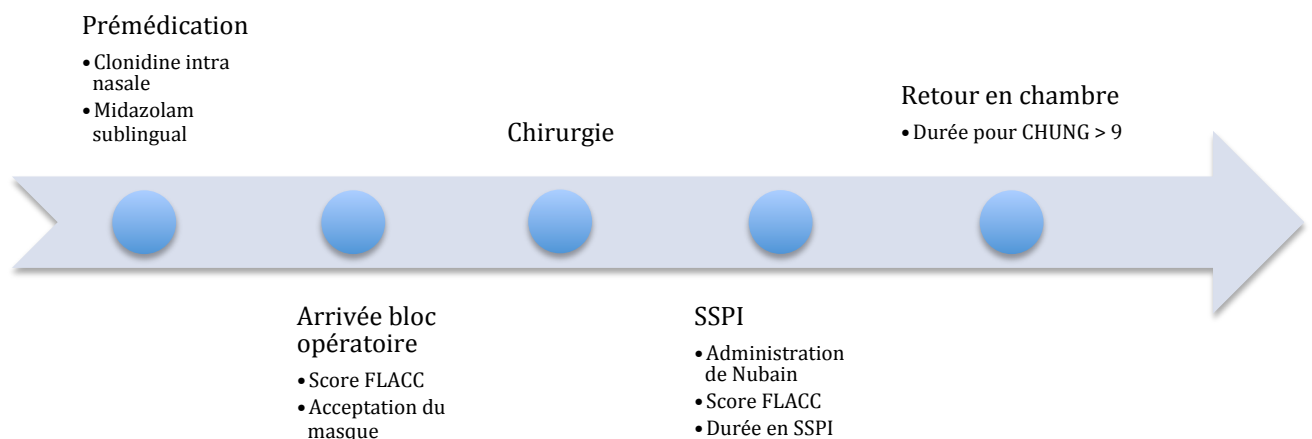
Les parents ne sont pas présents en SSPI. Ils sont invités à rejoindre leur enfant en cas d'agitation et lorsque ce dernier reste inconsolable.

F. Retour dans le service de chirurgie

Le patient demeure en SSPI jusqu'à obtention d'un score d'Aldrete modifié supérieur ou égal à 9. L'analgésie est poursuivie par administration de paracétamol de manière systématique. Les enfants bénéficiant d'une prise en charge ambulatoire sont autorisés à sortir après obtention d'un score de Chung supérieur ou égal à 9.

La figure 3 décrit le déroulement chronologique de notre protocole ainsi que les principaux critères d'évaluation.

Figure 3 : Déroulement chronologique du protocole



V. Analyse Statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du service de statistiques du CHRU de Lille. Le logiciel SAS version 9.3 a été utilisé. Le test de Khi^2 a comparé les fréquences des événements ou le test de Fisher exact en cas d'effectif inférieur à cinq patients. Le test U de Mann-Whitney a été réalisé pour la comparaison des variables numériques. Enfin, le test de Spearman recherchait une corrélation entre deux paramètres numériques.

RESULTATS

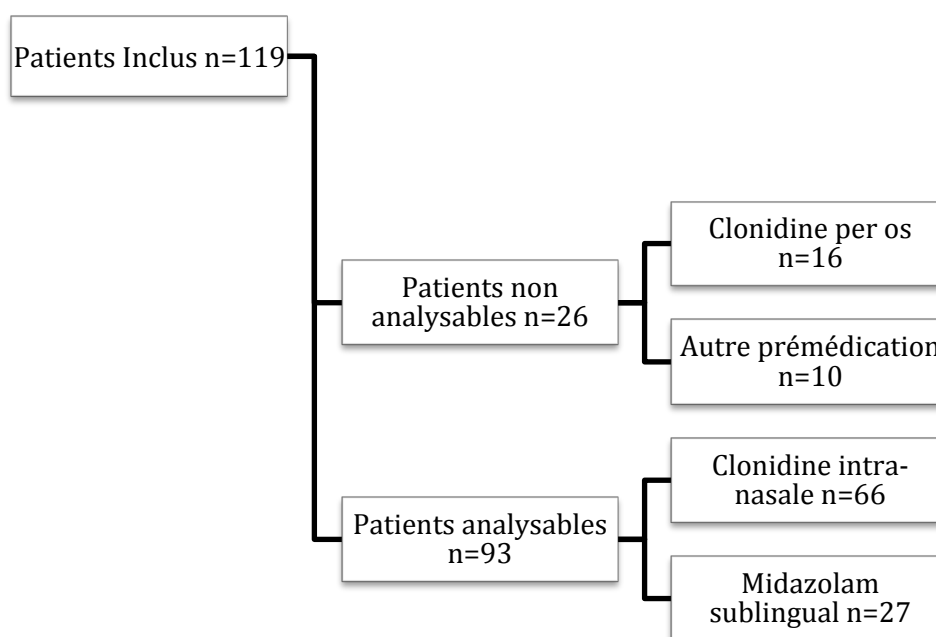
I. Population générale

Entre février et juin 2016, 119 patients ont été inclus. Sur ces 119 patients, 93 enfants ont pu être analysés.

La figure 4 décrit l'effectif des patients analysés ou non, au sein des patients inclus.

Parmi les patients non analysés : 26 enfants ont reçu une prémédication différente de celles étudiées dans cette étude.

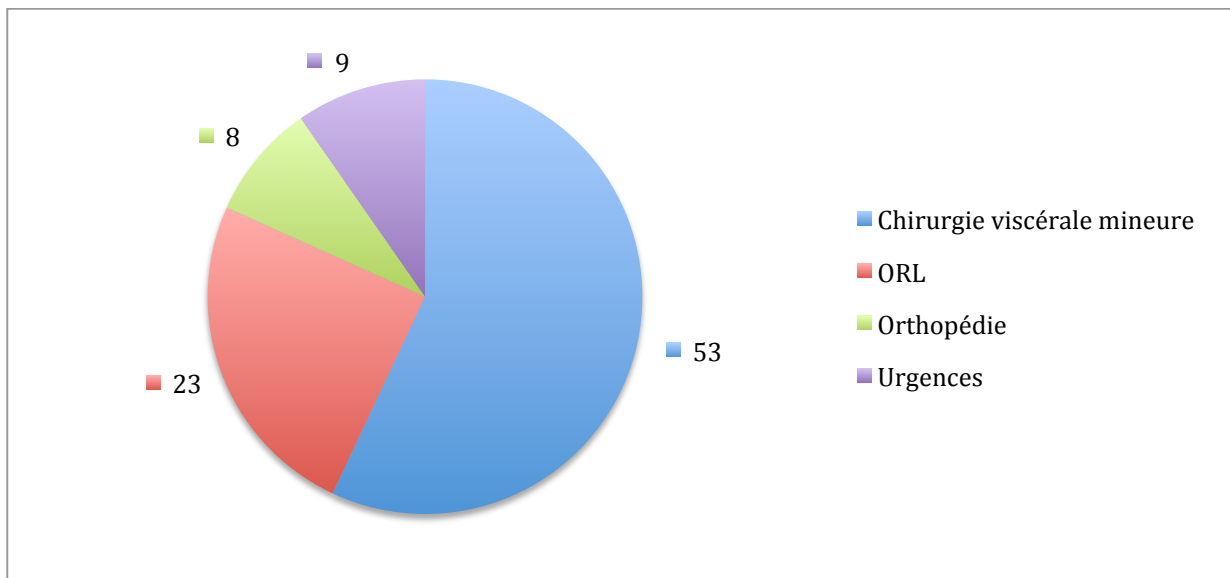
Figure 4 : Diagramme de flux



L'effectif de 93 patients comprend 78 individus de sexe masculin (84%). L'âge moyen est $3,8 \pm 2,3$ ans.

La figure 5 détaille le type d'intervention réalisée.

Figure 5 : Répartition de la population selon le type d'intervention



Cinquante-trois enfants ont bénéficié d'une chirurgie viscérale mineure (posthécotomie, hydrocèle, abaissement testiculaire, cure d'hernie ombilicale, cure d'hernie inguinale). Vingt-trois se sont présentés pour intervention de la sphère oto-rhino-laryngologique (amygdalectomie, adénoïdectomie, pose d'aérateurs trans-tympaniques). Huit enfants étaient admis pour geste orthopédique (ablation de broches, doigt à ressort, mégadactylie). Enfin 9 patients avaient été hospitalisés la veille après consultation au service des urgences (appendicectomie, brûlure).

II. Description des groupes

A. Données épidémiologiques et anesthésiques

Pendant la période de l'étude, 66 enfants ont bénéficié d'une prémédication par clonidine intra nasale et 27 enfants par midazolam sublingual. Le tableau 1 présente les caractéristiques de chacun des 2 groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques. Données exprimées en valeurs absolues (pourcentage) ou moyenne \pm écart-type

	Clonidine intra nasale n=66	Midazolam sublingual n=27	<i>p</i>
Sexe (M/F)	53/13	25/2	0,22
Âge (années)	4,1 \pm 2,4	3,4 \pm 2,1	0,10
Poids (kg)	17,8 \pm 7,6	17,0 \pm 6,2	0,91
Voies aériennes			
• Masque laryngé	39 (59%)	19 (70%)	0,58
• Intubation	12 (18%)	4 (15%)	
• Masque facial	15 (23%)	4 (15%)	
Posologies Morphiniques (μ g/kg)			
• Sufentanil n=71	0,21 \pm 0,07	0,14 \pm 0,05	<0,001
• Rapifen n=13	8,4 \pm 3,5	9,3 \pm 3,0	NS
ALR	33 (50%)	20 (74%)	0,04

Les deux groupes sont comparables sur leurs caractéristiques épidémiologiques. On observe une différence significative en ce qui concerne la posologie de sufentanil administrée à l'induction anesthésique qui est supérieure dans le groupe clonidine intra nasale.

De même il apparaît une différence de prise en charge avec un taux d'anesthésies locorégionales plus important dans le groupe midazolam sublingual.

III. Comparaison des protocoles de prémédication

A. Période pré-opératoire

L'administration de la prémédication est réalisée par les infirmières du service de chirurgie pédiatrique selon les consignes laissées par l'anesthésiste ayant réalisé la consultation d'anesthésie. Les modalités d'administration des prémédications ont été décrites précédemment. La clonidine intra nasale était administrée à la posologie moyenne de 2,8 μ g/kg. La posologie du midazolam sublingual était 0,2 mg/kg. Le

moment de l'administration est choisi selon l'ordre de passage de l'enfant au bloc opératoire et des consignes de l'anesthésiste.

Le tableau 2 décrit le délai moyen entre l'administration et l'arrivée au bloc opératoire, le niveau d'efficacité relevé à l'arrivée au bloc opératoire selon le score de FLACC, et le niveau d'acceptation du masque pour l'induction anesthésique. Nous avons considéré qu'un score de FLACC inférieur à 3 constituait un bon niveau d'anxiolyse.

Tableau 2 : Modalités d'administration des prémédications et niveau d'efficacité à l'arrivée au bloc opératoire. Données exprimées en valeur absolue (pourcentage) ou moyenne \pm écart-type

	Clonidine intra nasale n=66	Midazolam sublingual n=27	<i>p</i>
Délai d'administration (mn)	49 \pm 29	52 \pm 20	0,14
FLACC à l'arrivée	2,2 \pm 2,9	0,8 \pm 1,3	0,08
FLACC < 3 à l'arrivée	43 (65%)	25 (93%)	0,01
Bonne acceptation du masque	50 (81%)*	25 (93%)	0,21

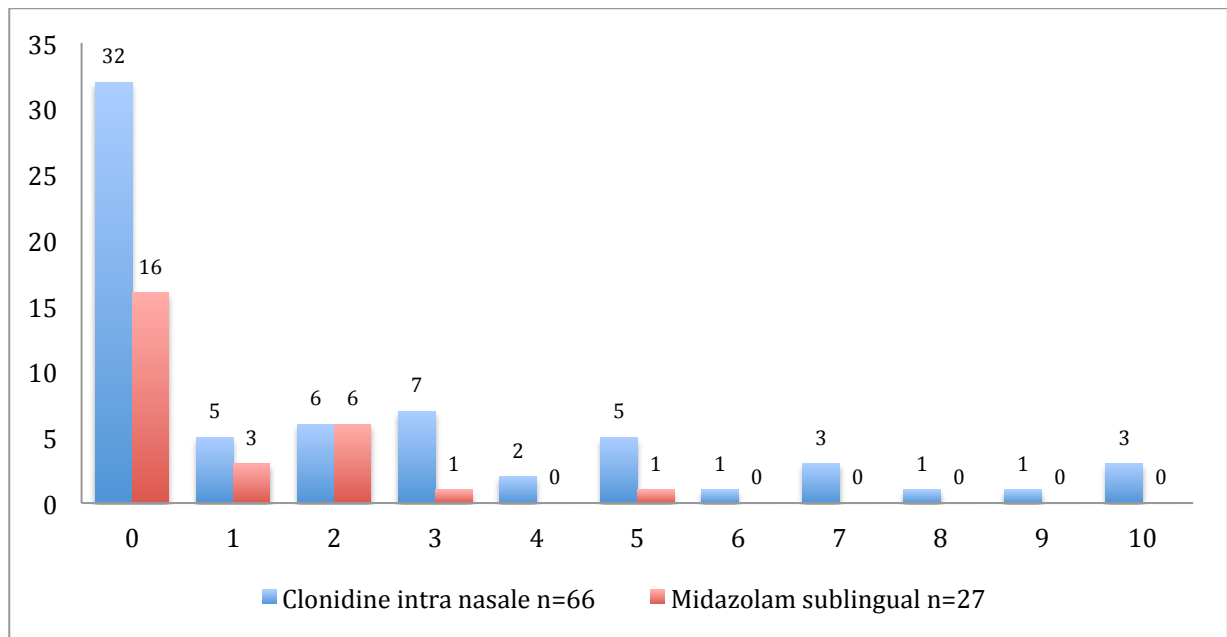
*4 données manquantes

Ainsi on constate que le délai moyen de prémédication était comparable dans les deux groupes. Dans ces conditions, le taux d'acceptation du masque était supérieur à 80% avec les deux prémédications, sans différence significative mesurée.

Soixante-cinq pour cent des enfants prémédiqués par clonidine intra nasale ont présenté un score FLACC inférieur à 3 contre 93% pour le groupe midazolam sublinguale ($p = 0,01$).

La figure 6 présente le détail du score FLACC pour chaque prémédication.

Figure 6 : Détail des effectifs du score FLACC à l'entrée au bloc opératoire selon la prémédication



Nous avons également étudié l'efficacité de la prémédication chez les enfants l'ayant reçu avec un délai court de 30 minutes (tableau 3).

Tableau 3 : Efficacité de la prémédication en cas d'administration avec un délai inférieur ou égal à 30 minutes. Données exprimées en moyenne \pm écart-type

	Clonidine intra nasale n=19	Midazolam sublingual n=3	<i>p</i>
FLACC arrivée	3,5 \pm 3,6	1,7 \pm 2,9	N/A
Bonne acceptation du masque	13 (68%)	3 (100%)	N/A

La comparaison des deux groupes en cas d'administration dans les 30 minutes précédentes n'a pas été possible en raison de l'effectif insuffisant.

L'analyse de nos données montre une relation significative entre le délai d'administration et le score FLACC à la prise en charge des enfants (coefficient de corrélation $p=0,01$). Les figures 7 et 8 montrent le taux d'enfants ayant un FLACC inférieur 3 et une bonne acceptation du masque, en fonction du délai d'administration. Les effectifs pour les délais de moins de 30 minutes sont faibles.

Figure 7 : Taux d'enfants ayant FLACC<3 en fonction du délai d'administration

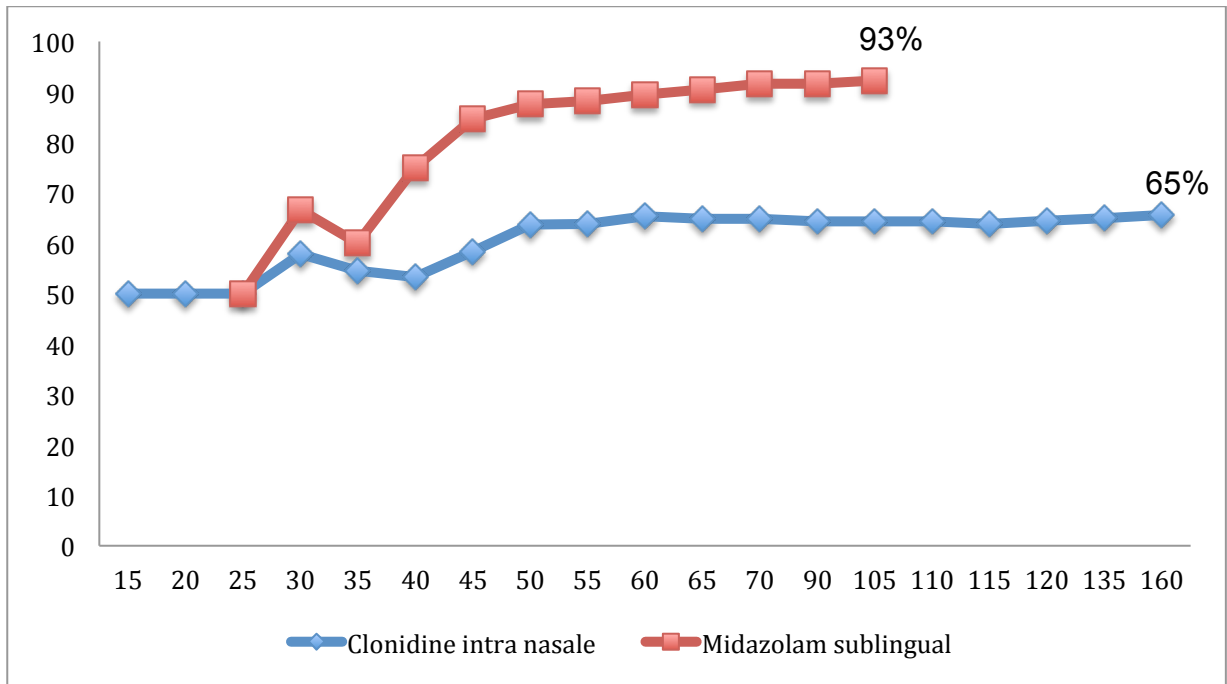
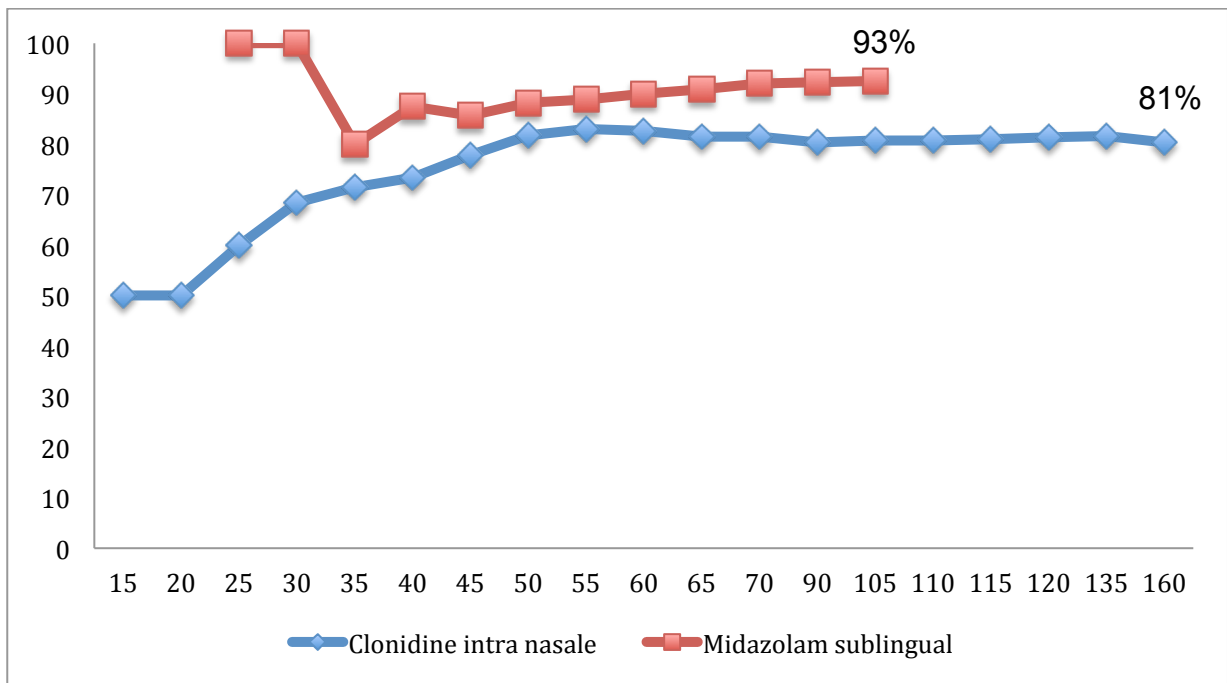


Figure 8 : Taux d'enfants ayant une bonne acceptation du masque en fonction du délai d'administration



B. Période per-opératoire

Aucun des patients étudiés dans notre étude n'a présenté d'événement hémodynamique indésirable (bradycardie, hypotension artérielle).

Un patient a présenté un laryngospasme incomplet à l'incision chirurgicale (posthémectomie). Il s'agit d'un enfant de 9 ans, pesant 32 kg et ayant reçu 5mg de midazolam 45 minutes avant l'arrivée au bloc opératoire. Le score de FLACC était de 0, l'acceptation du masque était bonne. Cinq microgrammes de sufentanil ont été administrés à l'induction et un bloc pénién réalisé avant incision avec 0,1 mL/kg/côté de ropivacaïne 0,2%. La fraction expirée de sévoflurane était supérieure à une fois la concentration minimale alvéolaire. L'approfondissement de l'anesthésie a permis la poursuite du geste sans complication.

C. Période post-opératoire

Au décours de l'intervention, les enfants étaient conduits en SSPI où était réalisée l'extubation après obtention des conditions nécessaires. Un complément d'analgésie était administré si nécessaire sous forme de nalbuphine intraveineuse (0,2 mg/kg). Le score de FLACC était à nouveau réalisé à distance de toute stimulation et après l'injection de nalbuphine si celle-ci s'était avérée nécessaire. Le tableau 4 décrit ces différents paramètres observés en SSPI.

Tableau 4 : Administration de nalbuphine et score de FLACC en SSPI. Données exprimées en valeur absolue (pourcentage) et moyenne \pm écart-type

	Clonidine intra nasale n=66	Midazolam sublingual n=27	<i>p</i>
Administration nalbuphine	5 (11%)*	8 (31%)	0,059
FLACC SSPI	1,3 \pm 2,8	0,6 \pm 1,0	0,80

*23 données manquantes

La durée du séjour en SSPI était mesurée. Nous avons également cherché à comparer le délai d'aptitude à la rue défini par la durée entre l'heure de sortie de SSPI et le moment d'acquisition d'un score de Chung supérieur ou égal à 9, habituellement retenu pour l'autorisation de sortie de l'hôpital.

Le tableau 5 présente les résultats concernant ces données pour chaque groupe.

Tableau 5 : Temps passé en SSPI et pour obtention du score Chung ≥ 9 .

Données exprimées en moyenne \pm écart-type

	Clonidine intra nasale n=27	Midazolam sublingual n=26	<i>p</i>
Durée SSPI (mn)	71 \pm 30	59 \pm 27	0,12
Durée Chung ≥ 9 (mn)	166 \pm 83	172 \pm 57	0,94
Délai de sortie totale (mn)	237	231	NS

Les durées passées en SSPI et avant obtention d'un score Chung ≥ 9 ne sont pas significativement différentes pour les deux prémédications.

DISCUSSION

Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité de la clonidine administrée en atomisation intra nasale en tant que prémédication anxiolytique en chirurgie pédiatrique. Si on en juge par le taux d'acceptation du masque à l'induction anesthésique mesuré à 81%, le niveau d'efficacité semble tout à fait satisfaisant. Nous n'avons pas observé de différence significative en comparaison au midazolam sublingual sur ce critère ($p=0,21$). Néanmoins l'analyse portant sur le niveau d'anxiolyse estimé par l'échelle FLACC à l'arrivée au bloc opératoire montre un résultat en faveur du midazolam sublingual. Les enfants ayant reçu cette prémédication étaient significativement plus calmes à leur prise en charge par l'équipe du bloc opératoire : taux de FLACC inférieur à 3 à 93% contre 65% ($p<0,05$). Le délai d'administration était semblable dans les deux groupes.

Ce travail a été élaboré comme étant préparatoire à une étude comparative multicentrique étudiant la clonidine en atomisation intra nasale. Il n'existe actuellement pas de littérature rapportant l'efficacité de cette molécule utilisée dans ces conditions. Le nombre de sujets nécessaires pourra être déterminé en fonction des résultats de ce travail.

I. Analyse des résultats

A. Sédation pré-opératoire

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont cherché à évaluer la clonidine comme prémédication chez les enfants et ceci sous plusieurs voies d'administration. Les résultats concernant son effet sédatif sont assez concordants sur son efficacité. Jatti et al. trouvent un niveau de sédation à 120mn satisfaisant par voie orale à 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, cependant en deçà des résultats du groupe diazépam [29]. À deux reprises un effet sédatif supérieur de la clonidine per os a également été mis en évidence par rapport au midazolam [14,30]. L'instillation intra nasale de clonidine à 4

$\mu\text{g}/\text{kg}$ associée à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'atropine entraîne à 30 minutes un niveau de sédation équivalent au midazolam intra nasal [23]. Enfin, Almenrader et al. observent que 60% des enfants ayant reçu 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidine intra nasale arrivent en salle d'intervention endormis.

Compte tenu du délai d'administration comparable entre les deux groupes dans notre étude (49 vs 52mn), et si l'on ne tient pas compte du moyen d'administration intra nasale que nous étudions ici, la différence de sédation observée peut être rattaché à plusieurs facteurs. La dose moyenne administrée était de 2,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidine ce qui est inférieur aux doses utilisées dans les études antérieures. Au centre hospitalier de Roubaix, la dose prescrite de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a été choisie après l'observation de plusieurs cas de sédation prolongée après une atomisation intra nasale de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Une diminution a alors été envisagée dans le but de ne pas retarder la sortie de l'hôpital. Plusieurs études décrivent que la clonidine provoque une sédation proche du sommeil physiologique dont les enfants peuvent facilement être sortis [31]. Il a également été montré qu'une fois réveillés, les patients sont tout à fait aptes à réaliser des test psychomoteurs [29,32]. Aussi, 25% des enfants inclus par Almenrader et al. se sont réveillés au moment de leur transfert vers la salle d'intervention [26]. Ces données peuvent expliquer les scores de FLACC moins bons dans le groupe clonidine, le transfert de la chambre au bloc opératoire ayant pu réveiller ces patients et biaiser l'évaluation de leur niveau de sédation à l'entrée en salle d'intervention.

B. Délai de sédation

La diminution du délai d'action est l'argument principal apporté pour l'utilisation de la voie intra nasale. La clonidine per os est efficace mais nécessite d'être donnée au minimum 45 minutes avant l'intervention quand le midazolam sublingual agit en moins de 30 minutes [30]. Les études antérieures sur l'administration intra nasale de clonidine n'ont pas montré de bénéfice sur le délai d'action. Néanmoins, les modalités d'administration peuvent expliquer ces résultats. En 2007, Almenrader et al. comparent la clonidine orale avec la voie nasale par instillation lente chez un enfant placé en décubitus dorsal. Le transit rapide de la solution dans la cavité nasale avant son passage dans l'oropharynx et le tube digestif

est une hypothèse qui peut expliquer l'absence de bénéfice [26]. Dans une seconde étude pharmacocinétique, la clonidine était administrée encore par instillation mais chez un enfant endormi, en ventilation spontanée sur masque laryngé. Ici, les mêmes raisons peuvent être évoquées mais aussi l'absence de respiration par le nez qui empêche la bonne diffusion du produit sur la muqueuse. L'administration sous forme d'aérosol à 7-8 µg/kg n'offre une sédation adéquate qu'à 55% des enfants au bout de 30 minutes [33]. Larson et al. émettent plusieurs hypothèses pour expliquer ces résultats. Bien que la posologie ait été augmentée, l'aérosol est une technique qui nécessite une bonne interface avec le visage du patient et entraîne malgré tout une déperdition importante de la molécule utilisée. Le volume admissible en administration nasale a été estimé entre 0,1 et 0,2mL par narine chez l'adulte. Il est probable que chez l'enfant ce volume soit inférieur, et que l'aérosol ne sature trop rapidement la muqueuse nasale avec un produit fortement dilué. Dans ces conditions l'excédant serait dégluti et absorbé oralement. Une autre explication serait une diminution de l'absorption liée à une vasoconstriction muqueuse par activation d'un récepteur alpha1-adrénergique.

Par son caractère lipophile, la clonidine est appropriée pour agir efficacement via la muqueuse nasale. Son pH de 6, moins acide que celui du midazolam (entre 2 et 3), est mieux toléré (moins d'irritation, d'éternuement) [23,26]. L'optimisation de ce mode d'administration peut être réalisée par plusieurs moyens : la délivrance d'un volume limité visant à ne pas saturer la muqueuse, l'utilisation par conséquent d'une solution de concentration élevée, l'augmentation de la surface couverte, et enfin l'augmentation du temps de contact avec la muqueuse par ajout de système muco-adhésif (gel ou poudre). L'administration par atomisation de clonidine remplit plusieurs de ces critères et semble donc particulièrement intéressante. Une étude s'est intéressée aux moyens d'administration de corticoïdes nasaux. Elle a comparé l'efficacité à long terme d'un spray, d'un dispositif d'atomisation nasal et d'une instillation goutte à goutte sur l'évolution d'une rhino-sinusite chronique après chirurgie sinusienne. Les patients utilisant le dispositif d'atomisation ont présenté une réduction de leurs symptômes significativement supérieure aux autres groupes [34]. On peut donc imaginer que ce dispositif délivre efficacement la substance active au niveau de la muqueuse.

Les résultats de notre étude semblent montrer l'efficacité de ce dispositif. Peu de données ont été recueillies sur sa rapidité d'action. Sur le faible effectif dont on dispose pour ce critère d'évaluation, l'atomisation intra nasale de clonidine obtient

des résultats inférieurs au midazolam sublingual (68% vs 100% d'acceptation du masque à 30mn). Des études complémentaires devront s'intéresser à ce point, toutefois on peut proposer des éléments d'explication à cette différence. Premièrement, une rhinorrhée doit être préalablement recherchée car la présence de sécrétions entraînera probablement une moins bonne absorption de la prémédication. Ensuite, la dose prélevée devrait probablement être délivrée dans les deux narines afin de mieux répartir la zone d'absorption et éviter un effet de saturation. Habib et al. ont montré que la position allongée avec extension cervicale entraîne une diffusion 35% augmentée par rapport à la tête penchée en avant [35]. Ces différents points n'ont pas été analysés ici. Les infirmières n'ayant pas reçu de consigne particulière, l'administration intra nasale était réalisée dans une seule narine. Il serait donc nécessaire d'en tenir compte dans une étude comparative ultérieure.

C. Période post-opératoire

Dans la période post-opératoire, il a été observé un avantage de la clonidine sur les benzodiazépines à plusieurs niveaux. La réduction du frisson, des nausées et vomissements, et de manière plus intéressante, la réduction de l'agitation au réveil et des troubles du comportement post-opératoires [13,15,30]. Le score de FLACC était dans notre étude réalisé à distance de l'arrivée en SSPI et de l'administration éventuelle de nalbuphine. Ceci dans le but d'évaluer le niveau de confort global de l'enfant reflétant le niveau de douleur et de sédation. Il n'y a pas de différence significative entre les deux prémédications sur ce critère d'évaluation. Néanmoins il se dégage une tendance à une consommation augmentée de nalbuphine dans le groupe midazolam ($p=0,059$). La posologie de sufentanil significativement inférieure dans ce groupe peut être une explication. Mais en pratique clinique une différence moyenne de 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}$ chez un enfant est négligeable et en contrepartie un taux supérieur d'anesthésie locorégionale était observé dans ce groupe. Ainsi on peut faire l'hypothèse que la consommation augmentée de nalbuphine dans ce groupe peut être expliquée par l'absence d'effet analgésique du midazolam. L'observation d'une agitation à la phase de réveil, souvent « sanctionnée » par l'administration de nalbuphine dont l'effet sédatif est connu, peut être une autre explication. L'une et l'autre de ces raisons étant étroitement entremêlées. Ces données sont à interpréter avec prudence compte tenu du fait que notre étude n'a pas été élaborée pour

analyser précisément ces événements. Des échelles spécifiques doivent être utilisées pour cette tâche (pediatric anesthesia emergence delirium).

D. Délai de sortie

Les délais d'aptitude à la rue étaient similaires dans les deux groupes. Aucun enfant n'est resté hospitalisé en raison d'un réveil retardé. On observe une légère tendance dans nos résultats avec un délai passé en SSPI supérieur pour la clonidine ($p=0,12$). Cependant cette durée est difficile à interpréter puisqu'elle comprend également le temps d'attente pour le retour en chambre. Des études antérieures avaient aussi montré l'absence de différence avec les benzodiazépines sur le délai de réveil et le temps passé en SSPI [15,36]. À la posologie de 2,8 µg/kg en atomisation intra nasale, la clonidine est donc tout à fait compatible avec une hospitalisation ambulatoire. Ce point devra être évalué en cas d'utilisation de posologies supérieures.

II. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. La comparaison de deux molécules administrées par des voies différentes suggère dès son énoncé l'existence d'un biais lié aux caractéristiques pharmacocinétiques différentes de ces voies. L'administration de clonidine par voie orale ayant maintes fois été décrite au préalable, l'objectif ici est de s'enquérir de son efficacité par un moyen d'administration différent. Nous avons alors trouvé pertinent de la comparer à une prémédication utilisée de manière courante et dont l'efficacité est connue de tous. Qui plus est, la comparaison avec du midazolam administré par atomisation nasale n'était pas licite étant donné le design observationnel et non interventionnel de notre étude.

La faiblesse principale de cette étude réside certainement dans le choix du critère d'évaluation principal, à savoir la mesure du niveau de d'anxiolyse par une échelle d'hétéro-évaluation de la douleur : l'échelle FLACC modifiée. Les raisons de ce choix, évoquées plus haut, se résument ainsi : hétéro-évaluation, facilité de réalisation, rapidité, faible subjectivité, bonne reproductibilité, pas de nécessité d'interaction avec les parents de l'enfant, validée du nourrisson jusqu'à l'adolescent. L'échelle mYPAS a été validée pour l'évaluation de l'anxiété pré-opératoire et l'un de ses items nécessite la présence parentale. Dans la littérature, certains travaux

évaluent l'anxiété en écartant ces items et en donnant ainsi un score mYPAS tronqué. Cette option aurait pu être retenue dans notre étude. D'autres auteurs utilisent des échelles de sédation et d'anxiété élaborées spécialement pour la réalisation de leurs études [26,30]. La distinction entre sédation et anxiété n'a pas été faite dans notre étude. L'échelle FLACC nous a semblé refléter le niveau de confort global de l'enfant en évaluant des items relatant plutôt le niveau de sédation (« cris », « activité ») ou alors le niveau d'anxiété (« visage », « consolabilité »). Les résultats obtenus montrant un bon niveau de sédation à 30 minutes avec le midazolam sublingual (FLACC moyen 1,7 sur 10) semblent en corrélation avec la littérature et laissent penser que la validité de ce critère d'évaluation est acceptable. Enfin, les autres limites proviennent des effectifs restreints analysés, notamment dans le groupe midazolam, et les données manquantes sur certains points évalués.

III. Place de la prémédication dans la prise en charge de l'anxiété pré-opératoire

Depuis plusieurs années, de nombreux aspects de l'anesthésie sont remis en question. Des techniques qui étaient jusqu'alors passées dans la pratique courante sont soumises à des changements importants. L'objectif commun à ces modifications est l'amélioration de la prise en charge des patients visant la diminution de la morbidité, en particulier celle consécutive aux soins prodigués.

De plus la part des interventions réalisées en ambulatoire ne fait que croître. Ce type d'hospitalisation implique de réaliser une anesthésie générale entraînant un réveil rapide, de qualité et avec peu d'effets secondaires.

C'est dans ce contexte que depuis quelques temps, le recours à une prémédication anxiolytique soulève des interrogations. L'anxiété étant, nous l'avons vu, une réaction physiologique face à un événement inhabituel mal connu du patient. De nombreux auteurs clament alors la nécessité d'améliorer l'information apportée au patient sur son parcours à l'hôpital.

Dans le cas particulier de l'anesthésie pédiatrique, l'information des parents est importante car leur propre niveau d'anxiété influencera directement la réaction de l'enfant à son hospitalisation [1]. La préparation de l'enfant est également essentielle. En s'adressant directement à ce dernier le médecin peut enrayer le phénomène anxieux. Plusieurs méthodes d'information ont été envisagées dans le passé (bande

dessinée, dessins animés), mais la littérature est pauvre sur leur rôle dans la prévention de l'anxiété pré-opératoire. Certains centres proposent aussi des visites de leurs services préalablement à l'hospitalisation.

Ces pratiques sont encore très isolées. Kain et al. décrivent qu'aux États-Unis 90% des établissements ne disposent pas de programme de préparation des enfants à la chirurgie. Sur les 70% des hôpitaux pédiatriques qui utilisent de tels programmes, seuls 20% d'entre eux se déroulent avant le jour de l'intervention [37]. La réaction de chaque enfant dépend entre autres de son âge, son tempérament, son entourage familial, son vécu médical. L'optimisation de la prise en charge passerait alors par la personnalisation du programme de préparation, élaboré au préalable à l'aide de psychologues. Kain et al. imaginent ainsi un site internet spécialement conçu pour délivrer l'information de manière simple, accessible et personnalisée [37].

Des moyens non pharmacologiques peuvent être mis en place pour prévenir l'anxiété le jour même de l'hospitalisation. L'hypnose, la musicothérapie, le recours à des smartphones comme moyen de distraction ont été proposés et semblent obtenir des résultats intéressants [38,39].

Plusieurs alternatives sont donc offertes pour la prise en charge correcte de l'anxiété pré-opératoire des jeunes patients. Néanmoins, elles requièrent des moyens non négligeables pour pouvoir être mises en place et appliquées de manière régulière et pérenne. À défaut de proposer ces techniques, la prémédication est une manière accessible et rapide d'obtenir une diminution de l'anxiété et ainsi des meilleures conditions pour l'induction anesthésique.

Le midazolam produit une amnésie et une sédation efficace dans un délai limité. Mais la littérature s'accorde sur le fait que son utilisation n'est pas dénuée d'effets indésirables : hoquet, nausées et vomissements, troubles de comportement post-opératoires [4,40].

La clonidine en plus d'être mieux acceptée offre de multiples bénéfices que ce soit pendant l'intervention : diminution de la phase d'agitation sous sévoflurane et de la consommation d'agents anesthésiques, amélioration de la stabilité hémodynamique, vertus analgésiques [14,15] ; ou après l'intervention diminution des nausées et vomissements, des frissons, des troubles du comportements post opératoires [13,15].

L'utilisation de la molécule la plus efficace et engendrant le moins d'effets indésirables étant l'une des préoccupations de l'anesthésiste, la clonidine semble

bien répondre à cet objectif. Son utilisation au centre hospitalier de Roubaix telle qu'elle est décrite dans cette étude permet d'obtenir des conditions d'induction anesthésique très satisfaisantes avec un moyen d'administration bien accepté. La tolérance clinique est très bonne et le délai de sortie n'est pas retardé.

CONCLUSION

La clonidine en atomisation intra nasale semble offrir une sédation pré-opératoire efficace à en juger par le bon niveau d'acceptation du masque. À 3 µg/kg, elle n'entraîne pas de retard de réveil.

L'atomisation intra nasale est un mode d'administration simple et bien accepté par les patients. Cependant, son utilisation avec la clonidine doit faire l'objet d'études complémentaires afin de déterminer plus précisément son niveau d'efficacité et son délai d'action. Des analyses portant sur la meilleure technique d'injection devront aussi être réalisées.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti DV. Preoperative anxiety in children: Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1238–45. doi:10.1001/archpedi.1996.02170370016002.
- [2] Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg* 1999;88:1042–7.
- [3] Ball C, Westhorpe RN. The history of premedication. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:991.
- [4] McGraw T. Oral midazolam and post-operative behaviour in children. *Can J Anaesth J Can Anesth* 1993;40:682–3. doi:10.1007/BF03009710.
- [5] Henderson JM, Brodsky DA, Fisher DM, Brett CM, Hertzka RE. Pre-induction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil. *Anesthesiology* 1988;68:671–5.
- [6] Graubner W, Wolf M. [Critical considerations on the method of action of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline-hydrochloride]. *Arzneimittelforschung* 1966;16:1055–8.
- [7] Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586–600.
- [8] Schwartz DD. Activation of alpha-2 adrenergic receptors inhibits norepinephrine release by a pertussis toxin-insensitive pathway independent of changes in cytosolic calcium in cultured rat sympathetic neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:248–55.
- [9] Civantos Calzada B, Aleixandre de Artiñano A. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res* 2001;44:195–208. doi:10.1006/phrs.2001.0857.
- [10] Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997;122:1339–44. doi:10.1038/sj.bjp.0701520.
- [11] Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of α_2 -Adrenergic Agonists. *J Am Soc Anesthesiol* 2000;93:1345–9.
- [12] Wing LM, Reid JL, Hamilton CA, Sever P, Davies DS, Dollery CT. Effects of clonidine on biochemical indices of sympathetic function and plasma renin activity in normotensive man. *Clin Sci Mol Med* 1977;53:45–53.
- [13] Bergendahl HTG, Lönnqvist PA, Eksborg S, Ruthström E, Nordenberg L, Zetterqvist H, et al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adeno-tonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1292–300. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00525.x.
- [14] Tazeroualti N, De Groote F, De Hert S, De Villé A, Dierick A, Van der Linden P. Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. a prospective, randomized, controlled trial. *Br J Anaesth* 2007;98:667–71. doi:10.1093/bja/aem071.
- [15] Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:397–402. doi:10.1111/j.1399-

6576.2009.02207.x.

- [16] Lönnqvist PA, Bergendahl HT, Eksborg S. Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. *Anesthesiology* 1994;81:1097–101.
- [17] Nishina K, Mikawa K. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:309–16.
- [18] Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993;79:926–31.
- [19] Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000;321:83–6.
- [20] Chien Y. *Nasal Systematic Drug Delivery*. 1 edition. New York: CRC Press; 1989.
- [21] Sakane T, Akizuki M, Yoshida M, Yamashita S, Nadai T, Hashida M, et al. Transport of cephalexin to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity. *J Pharm Pharmacol* 1991;43:449–51.
- [22] Westin UE, Boström E, Gråsjö J, Hammarlund-Udenaes M, Björk E. Direct nose-to-brain transfer of morphine after nasal administration to rats. *Pharm Res* 2006;23:565–72. doi:10.1007/s11095-006-9534-z.
- [23] Mitra S, Kazal S, Anand LK. Intranasal clonidine vs. midazolam as premedication in children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2014;51:113–8.
- [24] Wolfe TR, Braude DA. Intranasal Medication Delivery for Children: A Brief Review and Update. *Pediatrics* 2010;126:532–7. doi:10.1542/peds.2010-0616.
- [25] Babhair SA, Tariq M, Abdullah ME. Comparison of intravenous and nasal bioavailability of clonidine in rodents. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990;67:241–8.
- [26] Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Steal-induction after clonidine premedication: a comparison of the oral and nasal route. *Paediatr Anaesth* 2007;17:230–4. doi:10.1111/j.1460-9592.2006.02080.x.
- [27] Almenrader N, Larsson P, Passariello M, Haiberger R, Pietropaoli P, Lönnqvist P-A, et al. Absorption pharmacokinetics of clonidine nasal drops in children. *Paediatr Anaesth* 2009;19:257–61. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02886.x.
- [28] Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23:293–7.
- [29] Jatti K, Batra YK, Bhardwaj N, Malhotra S. Comparison of psychomotor functions and sedation following premedication with oral diazepam and clonidine in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:336–9.
- [30] Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1143–9. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02332.x.
- [31] Bergendahl H, Lönnqvist P-A, Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:135–43. doi:10.1111/j.1399-6576.2006.00940.x.
- [32] Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans†. *Br J Anaesth* 2001;86:5–11. doi:10.1093/bja/86.1.5.
- [33] Larsson P, Eksborg S, Lönnqvist P-A. Onset time for pharmacologic premedication with clonidine as a nasal aerosol: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Paediatr Anaesth* 2012;22:877–83. doi:10.1111/j.1460-9592.2012.03877.x.
- [34] Neubauer PD, Schwam ZG, Manes RP. Comparison of intranasal fluticasone spray, budesonide atomizer, and budesonide respules in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*

2016;6:233–7. doi:10.1002/alr.21688.

[35] Habib A-RR, Thamboo A, Manji J, Dar Santos RC, Gan EC, Anstead A, et al. The effect of head position on the distribution of topical nasal medication using the Mucosal Atomization Device: a cadaver study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:958–62. doi:10.1002/alr.21222.

[36] Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001;92:56–61.

[37] Fortier MA, Kain ZN. Treating perioperative anxiety and pain in children: a tailored and innovative approach. *Paediatr Anaesth* 2015;25:27–35. doi:10.1111/pan.12546.

[38] Calipel S, Lucas-Polomeni M-M, Wodey E, Ecoffey C. Premedication in children: hypnosis versus midazolam. *Pediatr Anesth* 2005;15:275–81. doi:10.1111/j.1460-9592.2004.01514.x.

[39] Lee J-H, Jung H-K, Lee G, Kim H-Y, Park S-G, Woo S-C. Effect of behavioral intervention using smartphone application for preoperative anxiety in pediatric patients. *Korean J Anesthesiol* 2013;65:508–18. doi:10.4097/kjae.2013.65.6.508.

[40] Marhofer P, Glaser C, Krenn CG, Grabner CM, Semsroth M. Incidence and therapy of midazolam induced hiccups in paediatric anaesthesia. *Pediatr Anesth* 1999;9:295–8. doi:10.1046/j.1460-9592.1999.00378.x.

ANNEXE

Annexe 1 : Échelle FLACC (Face Legs Activity Cry Consolability)

VISAGE	<p>0 Pas d'expression particulière ou sourire</p> <p>1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou inquiet]</i></p> <p>2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé ; expression d'effroi ou de panique]</i></p>
JAMBES	<p>0 Position habituelle ou détendue</p> <p>1 Gêné, agité, tendu</p> <p>2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[augmentation marquée de la spasticité, trémulations ou sursauts permanents]</i></p>
ACTIVITÉ	<p>0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement</p> <p>1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[moyennement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) ; respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i></p> <p>2 Arc-bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) ; retient sa respiration, halète ou inspire profondément ; respiration saccadée importante]</i></p>
CRIS	<p>0 Pas de cris (éveillé ou endormi)</p> <p>1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i></p> <p>2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i></p>
CONSOLABILITÉ	<p>0 Content, détendu</p> <p>1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait</p> <p>2 Difficile à consoler ou à reconforter <i>[repousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i></p>

Annexe 2 : Feuille de recueil de données

<p>Date :</p> <p>Identité Patient (étiquette) :</p> <p>Poids :</p> <p>Intervention :</p> <p>Programmée : OUI / NON</p> <p>Heure de prise en charge au bloc opératoire :</p> <p>Score FLACC à la prise en charge au bloc (entourer les choix les plus appropriés)</p>	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Visage</p> <p>Pas d'expression particulière ou sourire</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé</p> <p><i>[semble triste ou inquiet]</i></p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton</p> <p><i>[visage affligé ; expression d'effroi ou de panique]</i></p> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Jambes</p> <p>Position habituelle ou détendue</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Gêné, agité, tendu</p> <p><i>[tremulations occasionnelles]</i></p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Coups de pieds ou jambes recroquevillées</p> <p><i>[augmentation marquée de la spasticité, tremulations ou sursauts permanents]</i></p> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Activité</p> <p>Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu</p> <p><i>[mouvement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) ; respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i></p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Arc-bouté, figé, ou sursaute</p> <p><i>[fatigue sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) ; retient sa respiration, halète ou inspire profondément ; respiration saccadée importante]</i></p> </td> </tr> </table>	0	1	2	<p>Visage</p> <p>Pas d'expression particulière ou sourire</p>	<p>Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé</p> <p><i>[semble triste ou inquiet]</i></p>	<p>Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton</p> <p><i>[visage affligé ; expression d'effroi ou de panique]</i></p>	<p>Jambes</p> <p>Position habituelle ou détendue</p>	<p>Gêné, agité, tendu</p> <p><i>[tremulations occasionnelles]</i></p>	<p>Coups de pieds ou jambes recroquevillées</p> <p><i>[augmentation marquée de la spasticité, tremulations ou sursauts permanents]</i></p>	<p>Activité</p> <p>Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement</p>	<p>Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu</p> <p><i>[mouvement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) ; respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i></p>	<p>Arc-bouté, figé, ou sursaute</p> <p><i>[fatigue sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) ; retient sa respiration, halète ou inspire profondément ; respiration saccadée importante]</i></p>
0	1	2											
<p>Visage</p> <p>Pas d'expression particulière ou sourire</p>	<p>Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé</p> <p><i>[semble triste ou inquiet]</i></p>	<p>Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton</p> <p><i>[visage affligé ; expression d'effroi ou de panique]</i></p>											
<p>Jambes</p> <p>Position habituelle ou détendue</p>	<p>Gêné, agité, tendu</p> <p><i>[tremulations occasionnelles]</i></p>	<p>Coups de pieds ou jambes recroquevillées</p> <p><i>[augmentation marquée de la spasticité, tremulations ou sursauts permanents]</i></p>											
<p>Activité</p> <p>Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement</p>	<p>Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu</p> <p><i>[mouvement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) ; respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i></p>	<p>Arc-bouté, figé, ou sursaute</p> <p><i>[fatigue sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) ; retient sa respiration, halète ou inspire profondément ; respiration saccadée importante]</i></p>											
<p>Cris</p> <p>Pas de cris (éveillé ou endormi)</p>	<p>Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle</p> <p><i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i></p>	<p>Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes</p> <p><i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i></p>											
<p>Consolabilité</p> <p>Content, détendu</p>	<p>Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait</p>	<p>Difficile à consoler ou à reconforter</p> <p><i>[repousse la soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i></p>											

Acceptation du masque : OUI / NON

Induction : Inhalatoire sévoflurane / IV / Autre

Voies Aériennes : Masque laryngé / IOT / INT / Masque facial

Morphinique utilisé + posologie :

Prémédication : Cata IN / Cata PO / Hypnovel SL / Autre

Posologie et heure d'administration :

Heure arrivée SSPI :

Administration Nubain OUI / NON + posologie

Score FLACC à distance de tout stimulation (extubation...) :

Heure sortie SSPI :

Incidents OUI (précisez) / NON

Heure CHUNG >=9 :

AUTEUR : Nom : FONTAINE

Prénom : Vincent

Date de Soutenance : 03 octobre 2016

Titre de la Thèse : Prémédication en pédiatrie : étude pilote comparant la clonidine intra nasale au midazolam sublingual au centre hospitalier de Roubaix

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : Anxiété, prémédication, clonidine, intra nasale

Contexte : La clonidine constitue une alternative intéressante en tant que prémédication anxiolytique. Elle produit une sédation efficace et présente peu d'effets secondaires. Son administration par atomisation nasale pourrait s'avérer efficace et diminuer son délai d'action.

Méthode : Etude pilote observationnelle et prospective menée de février à juin 2016 au bloc opératoire du centre hospitalier de Roubaix. Les patients pris en charge dans le service de chirurgie pédiatrique bénéficiaient d'une prémédication par clonidine en atomisation intra nasale ou par midazolam sublingual. Le niveau de sédation évalué par l'échelle FLACC modifiée, l'acceptation du masque, les délais d'action et d'aptitude à la sortie étaient relevés.

Résultats : 93 enfants ont pu être analysés. La clonidine en atomisation intra nasale était administrée à 2,8 µg/kg et le midazolam sublingual à 0,2 mg/kg. Le délai moyen d'administration était de 50 minutes, comparable dans les deux groupes. Il n'apparaît pas de différence significative sur le niveau d'acceptation du masque (81% vs 93% $p=0,21$). Le niveau de sédation était significativement plus élevé dans le groupe midazolam (FLACC < 3 - 65% vs 93% $p<0,05$). Le délai moyen d'aptitude à la sortie était similaire.

Conclusion : La clonidine en atomisation intra nasale confère un niveau de sédation inférieur au midazolam sublingual mais un taux d'acceptation du masque satisfaisant. De plus, son utilisation ne retarde pas la sortie des patients. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour la comparaison du délai minimum d'action.

Composition du Jury :

Président : M. le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

M. le Professeur Francis VEYCKEMANS

M. le Professeur Stéphane LETEURTRE

M. le Docteur Serge DALMAS

M. le Docteur Jérôme JASPART