



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prémédication par clonidine intranasale  
En chirurgie pédiatrique programmée  
Chez les enfants d'âge préscolaire**

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2018 à 14h  
Au Pôle Formation  
**Par Gaëlle Delmotte**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoit Tavernier**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre Fayoux**

**Monsieur le Docteur Serge Dalmas**

**Madame le Docteur Dina Bert**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Dina Bert**

---

## **AVERTISSEMENT**

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

## LISTE DES ABREVIATIONS

MAD	Mucosal Atomisation Device
ASA	American Society of Anesthesiologists
SSPI	Salle de Surveillance Post Interventionnelle
SpO2	Saturation pulsée en Oxygène
PHBQ	Post Hospitalisation Behavioral Questionnaire
NVPO	Nausées et Vomissements Post Opératoires
MYPAS	Modified Yale Preoperative Anxiety Scale

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	8
<b>OBJECTIFS</b> .....	16
<b>Objectif Principal</b> .....	16
<b>Objectifs Secondaires</b> .....	16
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	17
<b>I. Type d'étude</b> .....	17
<b>II. Population étudiée</b> .....	18
<b>1) Critères d'inclusion</b> .....	18
<b>2) Critères de non inclusion</b> .....	18
<b>III. Critères d'évaluation</b> .....	19
<b>IV. Déroulement de l'étude</b> .....	20
<b>1) Consultation pré-anesthésique</b> .....	20
<b>2) Administration de la prémédication</b> .....	20
<b>3) Induction anesthésique</b> .....	21
<b>4) En SSPI</b> .....	22
<b>5) Post-opératoire</b> .....	22
<b>V. Analyses statistiques</b> .....	23
<b>RESULTATS</b> .....	25
<b>DISCUSSION</b> .....	26
<b>Autres bénéfices de la prémédication par clonidine</b> .....	26
<b>Autres techniques d'anxiolyse non médicamenteuses</b> .....	27
<b>Intérêt de l'utilisation d'un atomisateur intranasal</b> .....	28
<b>Limites et biais potentiels de l'étude</b> .....	29
<b>CONCLUSION</b> .....	32
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	33
<b>ANNEXES</b> .....	36

## INTRODUCTION

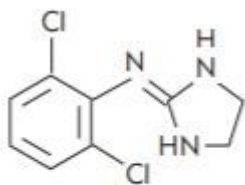
La perspective d'une intervention chirurgicale et d'une anesthésie générale est une source d'anxiété préopératoire (augmentation du stress, nervosité, peur de l'inconnu) pour environ 60% des enfants (1,2). Ce risque d'anxiété est intensifié chez les enfants d'âge préscolaire (1 à 5 ans), ceux aux parents anxieux, ceux présentant des troubles du comportement antérieurs et ceux ayant déjà eu des rencontres médicales de mauvaise qualité (2). La prémédication chez l'enfant paraît donc indispensable. Elle a un effet bénéfique pré, per et post opératoire. L'existence accrue de facteurs de stress tels que la séparation familiale (peur principale des enfants de moins de 6 ans), la peur de l'aiguille, la peur de l'absence de réveil ou l'environnement inconnu du bloc opératoire expose à un risque anesthésique plus important (3).

La prémédication permet une anxiolyse avec diminution de l'agitation et des pleurs lors de la séparation parents-enfants et lors de l'induction de l'anesthésie. En effet, les travaux de Kain (4) ont démontré que 25% des enfants non prémédiqués nécessitaient d'être maintenus lors de l'induction avec des risques de séquelles psychiques et physiques possibles liées à ce maintien. Elle permet également une meilleure acceptation du masque lors de l'induction inhalatoire et une diminution des posologies de médicaments hypnotiques et morphiniques à l'induction.

En post opératoire, il a été démontré que les enfants et les adolescents avec un plus haut niveau d'anxiété préopératoire présentaient une douleur postopératoire plus intense (5). Il existe également un risque plus important de troubles du comportement postopératoire chez les enfants d'âge préscolaire (1 à 5 ans), ceux ayant déjà été anesthésiés et ceux dont l'induction anesthésique a été turbulente (6). En effet, 60% présentent dans les 2 semaines suivant l'intervention un stress retentissant à type de cauchemars, d'angoisse de séparation, de troubles du comportement alimentaire ou d'une peur accrue des médecins (2). La constatation de ces effets bénéfiques multiples a conduit à un intérêt rapidement accru pour la prémédication depuis de nombreuses années.

La prémédication a commencé à être utilisée en 1864 pour prolonger l'action de l'anesthésie par chloroforme et en minorer les effets secondaires à type de dépression respiratoire, vomissements, voire même arrêt cardiaque. Les médicaments alors utilisés étaient l'atropine, la morphine ou la scopolamine par voie intrarectale ou sous cutanée (7). L'apparition des agents anesthésiques intraveineux dans les années 1960 a fait évoluer l'intérêt d'une prémédication vers une pure anxiolyse préopératoire. Cet intérêt a continué à varier considérablement avec l'évolution des pratiques opératoires médico-économiques et suite à l'évolution des connaissances médicales (7). En 2010, les médecins anesthésistes français étaient très utilisateurs de la prémédication, par rapport aux 50% retrouvés par l'équipe de Kain aux Etats-Unis chez les enfants de 6 mois à 15 ans (8). En Europe, le midazolam était alors utilisé de façon prépondérante, comme aux Etats-Unis (9).

Rapidement, les effets bénéfiques du midazolam ont été remis en cause notamment en termes cognitifs et psycho comportementaux (10). De nombreux effets indésirables liés au midazolam ont fait leur apparition dans la littérature comme des troubles respiratoires à type de diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle, un allongement de l'index de clairance pulmonaire et une augmentation significative de la résistance et de l'élastance pulmonaire (11). Le midazolam provoque également une augmentation significative des troubles du comportement postopératoire en particulier au 7<sup>e</sup> jour à type de cauchemars, terreurs nocturnes, anorexie, anxiété ou négativisme. Ces troubles du comportement ont été attribués à une action du midazolam sur la mémoire de l'enfant empêchant celui-ci d'appréhender correctement son environnement et le déroulement de son intervention pouvant conduire à la création de souvenirs négatifs (12). Une majoration des nausées et vomissements postopératoires a aussi été évoquée. Devant les doutes sur l'efficacité et l'innocuité du midazolam prouvés dans la littérature, un recul progressif de son utilisation comme prémédication en chirurgie pédiatrique est observé en France. Suite à cette perte d'intérêt pour le midazolam, les praticiens ont cherché une nouvelle méthode de prémédication. C'est dans ce contexte que la clonidine a fait son retour sur le devant de la scène.



Clonidine

La clonidine est une molécule ancienne, initialement étudiée dans les années 1970 en tant qu'anti hypertenseur puis pour ses propriétés dans les domaines de la prémédication et de l'analgésie. C'est un  $\alpha_2$ -agoniste de la famille des imidazolés.

A des doses faibles, la clonidine a uniquement une action sur les récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques. Le ligand naturel du récepteur  $\alpha_2$  est la noradrénaline, neurotransmetteur essentiel du système sympathique. A fortes doses, elle stimule également les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques. Aux doses utilisées en pratique clinique, la stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  entraîne une baisse de la pression artérielle, un ralentissement de la fréquence cardiaque, une baisse du tonus cardiovasculaire sympathique ainsi que des effets anxiolytiques, sédatifs et analgésiques.

L'effet sédatif de la clonidine est proche du sommeil lent dès des concentrations plasmatiques basses. Il est lié à une diminution du métabolisme des catécholamines des neurones noradrénergiques du locus coeruleus, lié à la

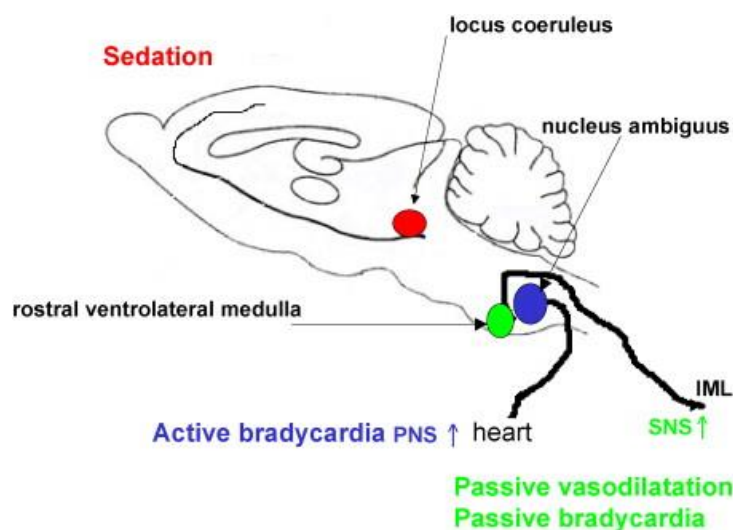
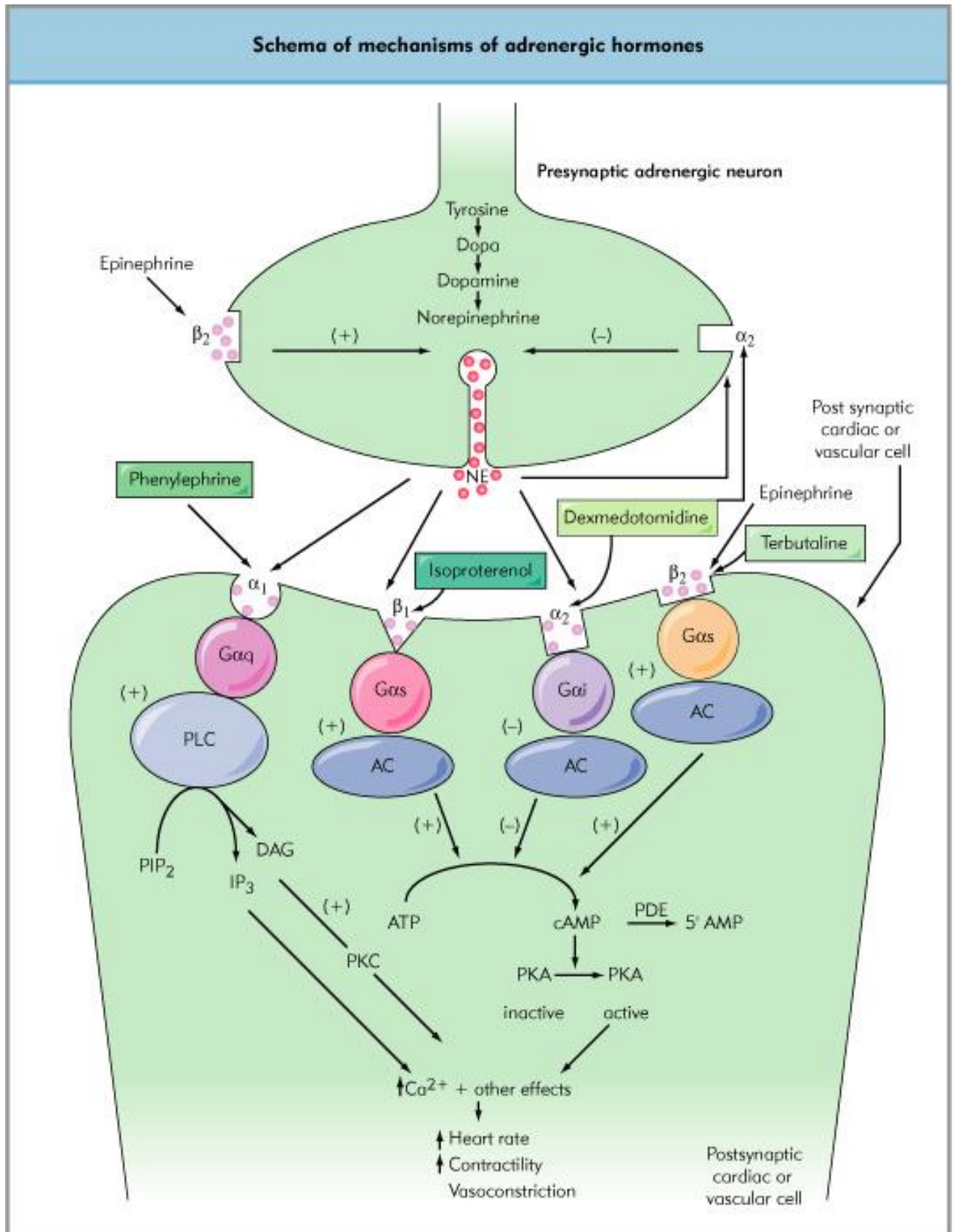


Figure 1. Clonidine : effet sédatif (14)

régulation de l'état de veille (Figure 1). La clonidine possède également des propriétés analgésiques bien connues liées à la diminution de la sécrétion de noradrénaline dans la fente synaptique par un effet de rétrocontrôle négatif (13).

Les propriétés analgésiques de la clonidine sont dues à l'activation au niveau de la moelle épinière et du cerveau des récepteurs  $\alpha_2$  qui possèdent des caractéristiques fonctionnelles se superposant de manière significative avec celles des récepteurs  $\mu$ . La clonidine utilise le même mécanisme d'action que la dexmédétomidine comme décrit dans la figure 2. En expérimentation animale, la clonidine présente une activité anti nociceptive cinq à dix fois supérieure à celle de la morphine pour une dose identique, liée à un site d'action spinal sur les fibres C et supraspinal (15).





© Elsevier Ltd 2006. Hemmings and Hopkins: Foundations of Anesthesia, 2e

Figure 1.

En 2<sup>e</sup> lieu, la question de la voie d'administration chez les jeunes enfants se pose également. En effet, le traumatisme causé par le fait d'administrer une prémédication à un enfant qui n'en veut absolument pas et peut se débattre, n'est pas démontré dans une étude, mais peut être l'un des éléments majeurs d'effet indésirable et par la suite de problèmes psychologiques (16). De plus, c'est l'un des facteurs limitants majeurs à la prise de prémédication par voie orale. Un enfant non coopérant pourra ne pas prendre sa prémédication, principalement dans le cas du midazolam qui est connu pour avoir un très mauvais goût. L'efficacité de la prémédication par voie orale est également limitée par l'effet de premier passage hépatique et par un pic d'action plus lent (17). La voie intraveineuse est la voie d'administration qui présente la meilleure biodisponibilité mais elle présente l'inconvénient d'être difficile à utiliser chez l'enfant et est donc peu indiquée pour la prémédication en pratique courante. La voie intra rectale est utilisée en cas de non possibilité de recours à la voie orale. Cependant la biodisponibilité aléatoire de la molécule utilisée rend son efficacité très aléatoire.

La voie d'administration intranasale est pour le moment peu explorée dans la littérature et présente des avantages par rapport à la voie orale et rectale. La biodisponibilité est beaucoup plus constante, son utilisation est simple, le pic d'action est plus rapide et il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique. L'administration intranasale de midazolam a été étudiée dans plusieurs études qui retrouvent une efficacité en termes de sédation mais une tolérance de l'administration limitée avec des effets indésirables à type de pleurs, de goût amer et de sensations de brûlures de la muqueuse nasale (probablement lié au pH acide du midazolam). Ces effets indésirables sont statistiquement plus importants pour le midazolam que pour la clonidine (18).

Une revue de la littérature de 2017 a étudié les différentes voies d'administration de la clonidine à visée sédatrice en pédiatrie (sirop, comprimés, transmuqueux oral, spray nasal, rectal). La voie intraveineuse a la meilleure prévisibilité en termes de biodisponibilité, mais la voie intranasale et rectale auraient un délai d'action plus rapide mais avec une grande variabilité interindividuelle d'absorption (19).

Une étude antérieure a prouvé une grande variabilité interindividuelle de l'efficacité de la clonidine, ainsi qu'une absence de sédation efficace à 30 minutes de l'administration intranasale. Cependant cette étude utilisait un dispositif d'administration à type d'aérosol nasal et non de nébulisateur (20). Ce type de dispositif projette des gouttelettes de taille inférieure à 4 $\mu$ m dans le but de diffuser le produit dans l'arbre trachéo-bronchique. L'atomisateur utilisé dans notre étude a une technique de diffusion différente. Il atomise des gouttelettes plus grosses entre 30 et 100 $\mu$ m, dans le but de les déposer sur la muqueuse nasale pour favoriser leur absorption et leur passage transmuqueux jusque dans la circulation sanguine, favorisant une action rapide du produit utilisé (nasal Mucosal Atomisation Device = MAD). Ce dispositif est plus amplement décrit dans l'annexe 4.

L'existence de multiples effets indésirables malgré un bénéfice important à la prémédication, l'absence de recommandations en chirurgie pédiatrique à ce sujet et la tendance à l'arrêt des prémédications chez l'adulte ont conduit à une disparité importante des pratiques en France. Dans le service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandres, les enfants pris en charge en hôpital de jour ou pour une chirurgie mineure ne reçoivent généralement pas de prémédication.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la clonidine intranasale versus placebo sur l'anxiolyse en chirurgie pédiatrique représentée par la réaction à la séparation de l'enfant de ses parents.

## **OBJECTIFS**

### **Objectif Principal**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la clonidine intranasale vs placebo en prémédication en chirurgie pédiatrique sur le taux d'anxiolyse lors de la séparation avec les parents.

### **Objectifs Secondaires**

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer l'efficacité de la clonidine intranasale sur l'anxiolyse au moment de l'induction via l'acceptation du masque et au réveil sur l'agitation post-opératoire, ainsi que les effets indésirables d'une prémédication par clonidine, l'acceptabilité de la voie intranasale, l'allongement du délai entre l'arrêt du sévoflurane et l'extubation, la consommation en antalgiques post opératoire et les troubles du comportement post opératoire.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, interventionnelle, randomisée vs placebo, en double aveugle, multicentrique, en intention de traiter. Il s'agit d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de catégorie 1. La randomisation sera effectuée selon une table de randomisation stratifiée sur le centre fournie par le promoteur. La table de randomisation sera générée par le logiciel SAS (procédure plan) selon un design en plan parallèle équilibré (1 : 1) en utilisant des blocs de tailles fixes. La taille des blocs n'est pas indiquée dans le protocole de façon à ce que les investigateurs soient en aveugle de la taille des blocs. La randomisation sera conservée par le promoteur : les investigateurs n'auront pas connaissance de cette table avant la fin de l'étude et l'analyse des résultats. Les critères d'éligibilité sont vérifiés avant inclusion dans l'étude.

Cette étude multicentrique se déroulera sur trois sites :

- Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille dans le service de chirurgie pédiatrique (hôpital de jour, service de chirurgie pédiatrique viscérale et orthopédique, bloc opératoire et salle de surveillance post interventionnelle (SSPI)).
- Centre Hospitalier de Roubaix dans le service de chirurgie pédiatrique (hôpital de jour, service de chirurgie pédiatrique viscérale et orthopédique, bloc opératoire et salle de surveillance post interventionnelle).
- Centre Hospitalier de Valenciennes dans le service de chirurgie pédiatrique (hôpital de jour, service de chirurgie pédiatrique viscérale et orthopédique, bloc opératoire et salle de surveillance post interventionnelle).

## **II. Population étudiée**

### **1) Critères d'inclusion**

- Enfant âgé de 1 à 5 ans
- Enfant dont le poids est compris entre 10 et 25 kg
- Information donnée par l'investigateur principal aux deux parents ou aux représentant(s) légal(ux) et consentement recueilli de manière orale et écrite
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale
- American Society of Anesthesiologists (ASA) score 1 ou 2
- Patient devant bénéficier d'une intervention mineure programmée

### **2) Critères de non inclusion**

- Refus de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur de l'enfant,
- Participation du patient à un autre essai clinique portant sur un médicament,
- Contre-indications ou hypersensibilité connue à la clonidine, ou à l'un des excipients,
- Infection des voies aériennes supérieures dans les 3 semaines précédant l'inclusion,
- Induction intraveineuse,
- Antécédent d'arythmie cardiaque, cardiopathie congénitale,
- Retard mental ou traitement psychoactif.

### III. Critères d'évaluation

Le critère principal d'évaluation est le score d'anxiolyse (Annexe 1) à 30 min après administration de la prémédication, c'est-à-dire au moment de la séparation avec les parents. L'anxiolyse sera définie par un score supérieur ou égal à 3 (18,21).

Les critères secondaires d'évaluation sont :

- l'acceptation du masque à l'induction de l'anesthésie,
- l'agitation post opératoire mesurée par le score d'agitation (Annexe 2) 15min après extubation et à la sortie de SSPI (22),
- la présence d'effets indésirables sur la fréquence respiratoire, définie par une valeur inférieure à la norme,
- la présence d'effets indésirables sur la saturation en oxygène, définie par une valeur de saturation pulsée en oxygène (SpO2) inférieure ou égale à 94% pendant plus de 30 secondes,
- la présence d'effets indésirables sur la fréquence cardiaque, définie par une valeur supérieure ou inférieure à la norme,
- la tolérance de l'administration intranasale. L'intolérance de l'administration sera définie par des pleurs de l'enfant, une sensation de brûlure ou un goût amer à l'administration du produit.
- Le délai entre l'arrêt du sévoflurane et l'extubation
- La nécessité d'administration de morphinique en salle de réveil
- La nécessité d'administration d'antalgiques autres que le paracétamol en post opératoire.
- L'apparition de troubles du comportement postopératoires évalués à J1 et J7 par le Post Hospitalisation Behavioral Questionnaire (PHBQ).



## **IV. Déroulement de l'étude**

### **1) Consultation pré-anesthésique**

La consultation pré-anesthésique aura lieu au minimum 48h avant la date programmée de la chirurgie conformément à la réglementation. Elle aura lieu en présence de l'enfant et des représentants de l'autorité parentale. L'étude sera présentée lors de cette consultation, oralement et à l'aide d'un formulaire d'information et de consentement. Des informations sur les antécédents du patient à la recherche de contre-indications seront recueillies.

Une information sera également délivrée concernant le mode d'anesthésie utilisée, le déroulement du parcours hospitalier et éventuellement les critères de prise en charge ambulatoire.

Après acceptation des titulaires de l'autorité parentale, l'information de l'enfant sera réalisée par le médecin et les parents de façon concertée et de manière adaptée à ses capacités de compréhension. Tout refus catégorique de l'enfant constitue un critère d'exclusion de l'étude même si les parents ont donné leur accord.

Le consentement signé sera récupéré la veille de l'intervention. La réalisation de la randomisation sera faite ensuite par le médecin ayant récupéré le consentement.

### **2) Administration de la prémédication**

La préparation de la seringue de prémédication sera effectuée en aveugle par une infirmière du service de chirurgie pédiatrique 1h avant le passage au bloc opératoire du patient. La seringue sera étiquetée prémédication et transportée avec le patient et ses parents jusqu'en salle de réveil.

Dès l'arrivée du patient en salle de réveil, il est installé en position assise par l'infirmière dédiée, derrière un paravent si d'autres enfants sont présents dans la salle de réveil. La visite pré-anesthésique est effectuée en SSPI par le médecin en charge du patient. L'évaluation de l'anxiété sera réalisée grâce au score d'anxiolyse (Annexe 1), les constantes du patient prises. La prémédication sera ensuite administrée par voie intranasale grâce à un embout en mousse (Mucosal Atomisation Device 110 (MAD)) par une infirmière différente de celle ayant réalisé la préparation à raison d'une demi seringue par narine. L'évaluation de la tolérance de l'administration se fait dans le même temps. 30 minutes après administration de la prémédication, la séparation d'avec les parents est réalisée ainsi que l'évaluation de l'anxiété. Dès que possible le patient est ensuite conduit vers la salle d'opération où l'induction de l'anesthésie aura lieu.

### **3) Induction anesthésique**

Dès son arrivée au bloc opératoire, les constantes sont prises et le monitoring non invasif mis en place. A l'induction, le score d'anxiolyse est calculé et l'acceptation du masque évaluée par le médecin ou l'infirmier anesthésiste prenant en charge le patient.

L'induction est effectuée par voie inhalatoire avec du sévoflurane mélangé à de l'oxygène. A la fin du stade 2 de Guédel, une voie veineuse périphérique est mise en place. Avant l'intubation oro-trachéale ou la mise en place d'un dispositif supra-laryngé, l'anesthésiste administrera des morphiniques (sufentanil, alfentanil, remifentanil).

L'entretien de l'anesthésie est obtenu grâce au sévoflurane inhalé. La réalisation d'une anesthésie loco-régionale est possible, à condition que la clonidine ne soit pas utilisée pour celle-ci. En fin d'intervention, la poursuite de l'analgésie sera assurée par l'administration de paracétamol 15mg/kg. L'extubation aura lieu sur table d'intervention ou en SSPI.

#### **4) En SSPI**

A son arrivée en SSPI, un monitoring non invasif est de nouveau mis en place. 15min après extubation du patient le score d'anxiolyse est de nouveau calculé ainsi que le score d'agitation. Ils seront réalisés une dernière fois à la sortie de salle de réveil.

La nécessité de l'administration de morphine ou de nalbuphine en salle de réveil, l'existence de nausées/vomissements, de frissons et le délai entre l'arrêt du sévoflurane et l'extubation seront également notés par l'infirmier de salle de réveil.

#### **5) Post-opératoire**

Une évaluation des troubles du comportement à l'aide du score PHBQ sera réalisée par téléphone à J1 et à J7. Le questionnaire type aura été remis aux parents avant la sortie de l'hôpital de l'enfant.

Durant le même appel, une évaluation de la nécessité d'administration d'antalgiques autres que le paracétamol sera réalisée à l'aide d'un questionnaire type, ainsi que le recueil des effets indésirables éventuels.

## V. Analyses statistiques

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de la clonidine intranasale en prémédication en chirurgie pédiatrique sur l'anxiolyse lors de la séparation avec les parents. D'après Larsson et al (21), le taux d'anxiolyse dans le groupe contrôle peut-être estimé à 10% à 30 minutes après administration de la prémédication. Pour mettre en évidence une différence de 30% entre les groupes (soit un taux d'anxiolyse de 40% dans le groupe expérimental), avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 90%, il est nécessaire d'inclure 40 patients par groupe, soit 80 patients au total. Un total de 150 patients sera inclus en prévision d'éventuelles pertes de recrutement.

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure) et conduite à la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille sous la responsabilité du Pr A. Duhamel. Tous les tests statistiques seront bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%. Il n'est pas prévu de faire des analyses intermédiaires. Les caractéristiques des patients à l'inclusion seront décrites pour chacun des deux bras de l'étude. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions sera testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

Objectif principal : Le taux d'anxiolyse dans les deux bras de l'étude sera comparé à l'aide d'un test du Chi-deux ou par un test exact de Fisher (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées). La taille de l'effet du traitement sera estimée par la différence des taux absolus et relatifs avec leur intervalle de confiance respectif à 95%. L'analyse sera réalisée en intention de traiter.

Objectifs secondaires : Les critères secondaires qualitatifs seront analysés avec la méthode décrite pour l'analyse de l'objectif principal. Les critères secondaires continus seront comparés entre les deux bras de l'étude par un test t de Student ou un test U de Mann-Withney en cas d'écart à la normalité de la distribution de la variable.

## RESULTATS

Les inclusions pour cette étude n'ont pas encore débuté.

Nous sommes en attente de l'obtention des autorisations auprès du Comité de Protection des Personnes et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

Ces autorisations devraient être obtenues peu de temps après la présentation de ce protocole de recherche et les inclusions commencées au moins pour le centre du CHRU de Lille.

## DISCUSSION

Cette étude est réalisée pour évaluer l'efficacité de la clonidine intranasale sur l'anxiété lors de la séparation parentale en chirurgie pédiatrique.

### **Autres bénéfices de la prémédication par clonidine**

Une méta-analyse Cochrane a démontré en 2015 la réduction de l'incidence des frissons post-opératoires par une prémédication par  $\alpha$ 2-agonistes, que ce soit la clonidine ou la dexmédétomidine. Les posologies et voies d'administration utilisées étaient variées mais la différence était toujours significative, avec un niveau de preuve intermédiaire (23).

La prémédication par clonidine a également montré de nombreux bénéfices retrouvés dans la littérature. Un des principaux effets secondaires de l'anesthésie générale est la survenue de nausées et vomissements post-opératoires (NVPO). Une étude iranienne a prouvé une diminution significative de l'incidence des NVPO après prémédication par clonidine orale (24).

Les  $\alpha$ 2-agonistes ont prouvé leur effet sédatif sur d'autres critères que celui utilisé dans cette étude. Par exemple, la prémédication par dexmédétomidine intranasale procure une meilleure tolérance au moment de la ponction veineuse pour l'induction en chirurgie pédiatrique (25).

L'un des principaux problèmes posés par la chirurgie de jeunes enfants, principalement pour des chirurgies longues, est le maintien de la température corporelle, malgré des techniques de réchauffement du patient assez diverses et en constante évolution. Une étude sur des rats en période néonatale a démontré un meilleur maintien de la température corporelle centrale et l'absence de variations métaboliques causées grâce à la prémédication par clonidine (26).

### **Autres techniques d'anxiolyse non médicamenteuses**

La tendance actuelle chez l'adulte est à une prémédication non médicamenteuse grâce à des explications étendues lors de la consultation pré-anesthésique. Cette technique n'est pas applicable chez l'enfant d'âge préscolaire, celui-ci n'étant pas accessible au raisonnement. D'autres techniques ont été étudiées dans la littérature. Par exemple en 2014, la technique de distraction interactive via une tablette a prouvé sa non infériorité par rapport à une prémédication par midazolam par voie orale, avec des effets secondaires bien moins importants (27).

Ces techniques alternatives peuvent aussi être utilisées en complément des prémédications médicamenteuses habituelles. L'utilisation d'une thérapie par l'art et la visite régulière de clowns de l'admission jusqu'en salle de pré-induction, en complément d'une prémédication par midazolam par voie orale, a démontré une anxiolyse significative de l'enfant lors de la séparation avec les parents. Cette anxiolyse étudiée par la Modified Yale Preoperative Anxiety Scale (MYPAS), a aussi été constatée par les parents et par l'équipe paramédicale en charge de l'enfant (28).



La distraction par le jeu peut être également utilisée pour faciliter la prise de la prémédication par voie orale. L'utilisation de pâte à modeler a été prouvée comme facilitant significativement la prise de midazolam par voie orale chez des enfants de 3 à 7 ans, si le jeu était débuté au moins 1h avant l'administration du médicament (29). Certaines prémédications peuvent même être efficaces sur d'autres sujets que les patients. La musicothérapie active ou passive diminue significativement l'anxiété préopératoire, non seulement chez les patients mais également parmi l'équipe soignante les prenant en charge (30).

### **Intérêt de l'utilisation d'un atomisateur intranasal**

Une première étude animale a démontré en 1990 un pic de concentration plasmatique à 10min après administration de clonidine intranasale chez des rongeurs. Par ailleurs, il n'était pas retrouvé d'effets indésirables locaux à cette voie d'administration à type d'érythème ou d'œdème (31).

L'administration de médicaments par voie intranasale est une voie efficace, pratique et non invasive. Les doses de sédation utilisées sont basses grâce à la présence d'un riche plexus vasculaire intranasal qui communique avec l'espace sous-arachnoïdien via le nerf olfactif et réduit le délai d'action. L'utilisation d'un MAD par rapport à un aérosol ou à des gouttes garantit une meilleure biodisponibilité des médicaments utilisés (32).

### **Limites et biais potentiels de l'étude**

L'un des biais potentiels de l'étude est l'absence de recueil de la position de la tête de l'enfant lors de l'administration de la prémédication. Une étude cadavérique a retrouvé une meilleure diffusion dans les cavités naso-sinusiennes du médicament administré par le MAD si le patient est allongé sur le dos par rapport à une administration tête basse penchée en avant (33). La différence de position lors de la prémédication peut créer une différence de diffusion de la molécule entre les patients donc une différence dans l'absorption. Cette différence peut créer un manque d'efficacité de la clonidine chez les enfants randomisés dans ce groupe. Ce biais est limité par l'administration intranasale dans les 2 groupes comparés. La randomisation et la voie d'administration identique ainsi qu'un nombre important de personnes susceptibles d'administrer la prémédication contribuent à limiter ce biais. Avant le début des inclusions, le protocole pourra être modifié pour y préciser la position à adopter pour la prémédication de l'enfant.

Une des limites de l'étude est l'absence de comorbidités des patients étudiés. Nos patients sont tous ASA 1 ou 2 et hospitalisés pour une chirurgie simple et programmée. Cependant, la clonidine pourrait avoir un effet bénéfique chez les enfants polymédiqués au long cours, porteurs de cardiopathies congénitales. Ces enfants sont susceptibles d'être bien plus sujets à l'anxiété péri-opératoire qu'un enfant sain, de par leurs séjours fréquents dans les milieux hospitaliers et auprès des soignants.

Une étude réalisée au Guy's Hospital en 2014 (34) étudiait la tolérance et la pharmacodynamie de la tolérance d'une sédation par clonidine par voie entérale chez des enfants de 1 mois à 1 an en post-opératoire d'une chirurgie de cardiopathie congénitale. Elle retrouvait une bonne tolérance hémodynamique de l'analgosédation post-opératoire par clonidine administrée par la sonde naso-gastrique.

La limite principale de cette étude est le score utilisé pour l'évaluation du critère de jugement principal. En effet, il s'agit d'un score simplifié, déjà utilisé précédemment dans la littérature (18, 21), qui permet une plus grande reproductibilité et rapidité et qui a été validé pour la même tranche d'âge que celle étudiée ici ; mais il s'agit d'une échelle d'hétéro-évaluation. Il a été démontré que ce type d'échelles cause un biais d'observation majeur car l'évaluateur prend en compte le contexte, ses opinions personnelles et n'évalue l'enfant qu'à l'instant précis où l'évènement pris en compte survient (35). Cette échelle peut également manquer de fiabilité interne. Ce manque peut être pallié en précisant plus les critères d'évaluation dans la description de l'échelle utilisée. La validité de l'échelle est également limitée. Il est difficile chez l'enfant de créer un score ne prenant en compte que la douleur à cause de ses capacités d'expression limitée. Les mêmes critères d'évaluation peuvent être retrouvés si l'enfant a faim, soif ou froid, ce qui limite également l'interprétation clinique. Cependant, cette échelle a une très bonne faisabilité clinique grâce à sa rapidité de réalisation.

Nous n'avons actuellement pas pu débiter les inclusions pour cette étude, en l'attente des autorisations du Comité de Protection des Personnes et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Il est nécessaire de poursuivre cette étude jusqu'à obtention de ces autorisations. Une publication ultérieure sera émise pour présentation des résultats.

## **CONCLUSION**

Cette étude permettra une première avancée dans l'écriture de recommandations de prémédication en chirurgie pédiatrique programmée, ce qui améliorera la prise en charge des enfants en âge périscolaire. Si la supériorité de la clonidine sur le placebo est démontrée sans effets indésirables majeurs, cette prémédication pourra être utilisée dans de nombreux centres y compris dans le cadre de la chirurgie ambulatoire. La voie d'administration nasale permettra également une prémédication plus douce et mieux acceptée par les enfants.

Cependant, des études complémentaires seront nécessaires pour étudier les autres techniques, molécules et voies d'administration des traitements chez l'enfant et pour étendre les indications aux enfants poly-pathologiques. En plus, des voies d'explorations multiples existent dans le domaine de l'anxiolyse non médicamenteuse, seule ou en complément d'une prémédication classique et qui présentent également des pistes intéressantes.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Dreger VA, Tremback TF. Management of preoperative anxiety in children. *AORN J.* nov 2006;84(5):778-80, 782-6, 788-90
- 2) Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti DV: Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1238–1245.
- 3) Corman HH, Hornick EJ, Kritchman M, Terestman N: Emotional reactions of surgical patients to hospitalization, anesthesia and surgery. *Am J Surg* 1958; 96: 646–653.
- 4) 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.
- 5) Chieng YJ, Chan WC, Klainin-Yobas P, He HG. Perioperative anxiety and postoperative pain in children and adolescents undergoing elective surgical procedures: a quantitative systematic review. *J Adv Nurs.* 2014 Feb ;70(2):243-55
- 6) McGraw, T. Preparing children for the operating room: psychological issues. *Can J Anaesth* 1994; 41: 1094–1103
- 7) Ball C, Westhorpe RN. The history of premedication. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:991
- 8) Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Krivutza DM, Weinberg ME, Wang SM, Gaal D: Trends in the practice of parental presence during induction of anesthesia and the use of preoperative sedative premedication in the United States, 1995-2002: results of a follow-up national survey. *Anesth Analg* 2004; 98:1252-9, table of contents
- 9) Haas U, Motsch J, Schreckenberger R, Bardenheuer HJ, Martin E: Premedication and preoperative fasting in pediatric anesthesia. Results of a survey. *Anaesthesist* 1998; 47:838-43
- 10) Lonnqvist PA, Habre W: Midazolam as premedication: is the emperor naked or just half-dressed? *Paediatr Anaesth* 2005; 15:263-5
- 11) von Ungern-Sternberg BS1, Erb TO, Habre W, Sly PD, Hantos Z: The impact of oral premedication with midazolam on respiratory function in children. *Anesth Analg.* 2009 Jun;108(6):1771-6
- 12) McGraw T. Oral midazolam and post-operative behaviour in children. *Can J Anaesth J Can Anesth* 1993; 40:682–3.
- 13) Bernard JM, Quintin L, Pinaud M. [Clonidine: from the treatment of hypertension to its use in anesthesia. I. Main effects and mechanism of action of clonidine]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990;9(1):59-66.

- 14) Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. [Dexmedetomidine and clonidine: a review of their pharmacodynamics to define their role for sedation in intensive care patients]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012 Nov;31(11):876-96. doi: 10.1016/j.annfar.2012.07.018. Epub 2012 Oct 22.
- 15) G. Paalzow, L. Paalzow. Clonidine antinociceptive activity: effects of drugs influencing central monoaminergic and cholinergic mechanisms in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 292 (1976), pp. 119-126
- 16) Rosenbaum A, Kain ZN, Larsson P, Lonnqvist PA, Wolf AR: The place of premedication in pediatric practice. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:817-28
- 17) Khalil SN, Vije HN, Kee SS, Farag A, Hanna E, Chuang AZ. A paediatric trial comparing midazolam/Syrpalta mixture with premixed midazolam syrup (Roche). *Paediatr Anaesth.* mars 2003;13(3):205-9
- 18) Mitra S, Kazal S, Anand LK. Intranasal clonidine vs. midazolam as premedication in children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* févr 2014;51(2):113-8
- 19) Hanning SM, Orlu Gul M, Toni I, Neubert A, Tuleu C; CloSed Consortium. A mini-review of non-parenteral clonidine preparations for paediatric sedation. *J Pharm Pharmacol.* 2017 Apr;69(4):398-405. doi: 10.1111/jphp.12662.
- 20) Larsson P, Eksborg S, Lonnqvist PA. Onset time for pharmacologic premedication with clonidine as a nasal aerosol: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Paediatr Anaesth.* 2012 Sep;22(9):877-83. doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03877.x. Epub 2012 May 17.
- 21) Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth.* oct 2002;12(8):685-9.
- 22) Bajwa SA, Costi D, Cyna AM, - A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:704-11
- 23) Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson P. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 10;(8):CD011107. doi: 10.1002/14651858.
- 24) Alizadeh R, Mireskandari SM, Azarshahin M, Darabi ME, Padmehr R, Jafarzadeh A, Aghsaee-Fard Z. Oral clonidine premedication reduces nausea and vomiting in children after appendectomy. *Iran J Pediatr.* 2012 Sep;22(3):399-403.
- 25) Xie Z, Shen W, Lin J, Xiao L, Liao M, Gan X. Sedation effects of intranasal dexmedetomidine delivered as sprays versus drops on pediatric response to venous cannulation. *Am J Emerg Med.* 2017 Aug;35(8):1126-1130. doi: 10.1016/j.ajem.2017.03.021. = MAD>gouttes
- 26) Kesavan K, Ezell T, Bierman A, Nunes AR, Northington FJ, Tankersley CG, Gauda EB. Breathing and temperature control disrupted by morphine and stabilized by clonidine in neonatal rats. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014 Sep 15; 201:93-100. doi: 10.1016/j.resp.2014.06.015
- 27) Seiden SC, McMullan S, Sequera-Ramos L, De Oliveira GS Jr, Roth A, Rosenblatt A, Jesdale BM, Suresh S. Tablet-based Interactive Distraction

- (TBID) vs oral midazolam to minimize perioperative anxiety in pediatric patients: a noninferiority randomized trial. *Paediatr Anaesth*. 2014 Dec;24(12):1217-23. doi: 10.1111/pan.12475.
- 28) Dionigi A, Gremigni P. A combined intervention of art therapy and clown visits to reduce preoperative anxiety in children. *J Clin Nurs*. 2017 Mar;26(5-6):632-640.
- 29) Bumin Aydın G, Yüksel S, Ergil J, Polat R, Akelma FK, Ekici M, Sayın M, Odabaş Ö. The effect of play distraction on anxiety before premedication administration: a randomized trial. *J Clin Anesth*. 2017 Feb; 36:27-31. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.04.044.
- 30) Millett CR, Gooding LF. Comparing Active and Passive Distraction-Based Music Therapy Interventions on Preoperative Anxiety in Pediatric Patients and Their Caregivers. *J Music Ther*. 2018 Jan 13;54(4):460-478. doi: 10.1093/jmt/thx014.
- 31) Babhair SA, Tariq M, Abdullah ME. Comparison of intravenous and nasal bioavailability of clonidine in rodents. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1990 Feb;67(2):241-8.
- 32) Fantacci C, Fabrizio GC, Ferrara P, Franceschi F, Chiaretti A. Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to pediatric Emergency Room. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jan;22(1):217-222. doi: 10.26355/eurrev\_201801\_14120.
- 33) Habib AR, Thamboo A, Manji J, Dar Santos RC, Gan EC, Anstead A, Javer AR. 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 Dec;3(12):958-62. doi: 10.1002/alr.21222
- 34) Arenas-Lopez S, Mulla H, Manna S, Durward A, Murdoch IA, Tibby SM. Enteral absorption and haemodynamic response of clonidine in infants post-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014 Dec;113(6):964-9. doi: 10.1093/bja/aeu258.
- 35) Van Dijk M, Koot HM, Saad HH, Tibboel D, Passchier J. Observational visual analog scale in pediatric pain assessment: useful tool or good riddance? *Clin J Pain*. 2002;18(5):310-6



## ANNEXES

### Annexe 1. Score d'anxiolyse

Moments d'évaluation	Avant la prémédication	Séparation d'avec les parents	A l'induction	15min après l'extubation	En sortie de SSPI
1=enfant très anxieux, pleure					
2=enfant anxieux					
3=enfant calme, non coopérant					
4=enfant calme et coopérant					

### Annexe 2. Score d'agitation

Moments d'évaluation	15min après l'extubation	En sortie de SSPI
0= enfant endormi		
1= enfant calme		
2= enfant qui pleure, consolable		
3= enfant qui pleure, inconsolable		
4= enfant agité, se débattant		

## Annexe 3. Score PBHQ

## Score PHBQ (d'après Vernon ...)

		1	2	3	4	5
Anxiété générale et régression	A-t-il besoin d'une sucette ?					
	A-t-il peur de quitter la maison avec vous ?					
	Se désintéresse-t-il de ce qui se passe autour de lui ?					
	Se ronge-t-il les ongles ?					
	Sembler-t-il fuir ou avoir peur d'événements nouveaux ?					
	A-t-il des difficultés à prendre des décisions ?					
	A-t-il des selles irrégulières ?					
Angoisse de séparation	Suce-t-il son pouce ou ses doigts ?					
	Est-il triste quand vous le laissez seul pendant quelques minutes ?					
	Sembler-t-il bouleversé quand quelqu'un évoque les médecins ou l'hôpital ?					
	Vous suit-il partout dans la maison ?					
	Essaie-t-il d'attirer votre attention ?					
Anxiété du sommeil	Fait-il des cauchemars, se réveille-t-il, crie-t-il ?					
	Fait-il des histoires pour aller se coucher ?					
	A-t-il peur du noir ?					
Troubles alimentaires	A-t-il des difficultés à s'endormir ?					
	Fait-il des histoires pour manger ?					
	Reste-t-il assis devant le repas sans manger ?					
Agressivité envers l'autorité	A-t-il un petit appétit ?					
	Fait-il des crises de colère ?					
Apathie Repli sur soi	Est-il désobéissant ?					
	Fait-il pipi au lit ?					
	A-t-il besoin de beaucoup d'aide pour faire quelque chose ?					
	Est-il difficile de l'intéresser à faire quelque chose ?					
	Est-il difficile de le faire parler ?					
	Sembler-t-il timide ou avoir peur des étrangers ?					
Cotation : Beaucoup moins qu'avant = 1 - Moins qu'avant = 2 - Inchangé = 3 - Plus qu'avant = 4 - Beaucoup plus qu'avant = 5						

## Annexe 4. Mucosal Atomisation Device MAD ( Références de la société productrice)

**LMA MAD Nasal™ est un dispositif d'administration de médicament par voie intranasale, sans aiguille.**

LMA MAD Nasal atomise le médicament en une fine brume de particules de 30 à 100 microns. Il est conçu pour optimiser l'absorption à travers la muqueuse nasale afin d'améliorer la biodisponibilité et offrir une action rapide.



### Caractéristiques :

- Spray atomiseur
- Bouchon conique souple
- Stylet malléable
- Précision du dosage

La muqueuse nasale est le seul endroit du corps qui offre une liaison directe entre le système nerveux central et l'atmosphère. Les médicaments administrés dans la muqueuse nasale passent rapidement au travers de la lame criblée directement dans le SNC par trois voies :

- Directement par les neurones olfactifs
- Grâce aux cellules de soutien et au réseau alvéolo-capillaire périphérique
- Directement dans le liquide céphalorachidien

Les médicaments administrés par voie intranasale à l'aide de LMA MAD Nasal™ sont rapidement absorbés par la muqueuse nasale avec peu ou pas d'expulsion de liquide ni de toux.

L'absorption efficace évite le métabolisme pré-systémique gastro-intestinal et hépatique, augmentant la biodisponibilité du médicament par rapport à celle obtenue après l'absorption gastro-intestinale.

Les médicaments administrés par l'intermédiaire de LMA MAD Nasal™ **ne sont pas soumis à un métabolisme de premier passage.**

Avantages clés	Nasale	Orale	IM	IV	RECT.	Référence Etude
Hautes concentrations sériques des médicaments	O	N	+/-	Y	N	Wolfe & Macfarlane 2006
Début d'action rapide	O	N	+/-	Y	N	Kerr 2009, Wermeling 2010, Fisgin 2002 Holsti 2007, Wolfe & Macfarlane 2006
Indolore	O	O	N	N	N	Wolfe & Braude 2010, Massey 2011
Facile à utiliser et administrer	O	O	+/-	N	Y	Kerr 2009, Wolfe & Macfarlane 2006, Talon 2009
Ne nécessite que peu de ressources (équipement, médicaments supplémentaires, plus de temps pour les professionnels de la santé)	O	O	+/-	N	Y	Holsti 2007
Réduit le risque d'AES	O	O	N	N	Y	Kerr 2009, Wermeling 2010
Non invasif	O	O	N	N	N	Kerr 2009, Wermeling 2010



**AUTEUR : Nom :** DELMOTTE

**Prénom :** Gaëlle

**Date de Soutenance :** Vendredi 13 avril 2018

**Titre de la Thèse :** Prémédication par clonidine intranasale en chirurgie pédiatrique programmée chez les enfants d'âge préscolaire

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** Anesthésie

**DES + spécialité :** Anesthésie-Réanimation

**Mots-clés :** Prémédication, pédiatrie, clonidine, intranasal

**Résumé :**

**Contexte :** L'anxiété préopératoire est une préoccupation majeure en chirurgie pédiatrique et pourtant il n'existe pas de recommandations concernant la prémédication. La voie d'administration est problématique surtout chez les enfants d'âge préscolaire. La clonidine intranasale pourrait être efficace, facile, bien tolérée, avec peu d'effets indésirables et avec un délai d'action rapide.

**Méthode :** Etude prospective, interventionnelle, multicentrique, en double aveugle, en intention de traiter, randomisée versus placebo menée dans les centres hospitaliers de Lille, Roubaix et Valenciennes. Après consentement éclairé, les enfants de 1 à 5 ans admis pour une chirurgie programmée recevaient une prémédication intranasale par clonidine ou par placebo. Le score d'anxiolyse était évalué lors de la séparation parentale 30minutes après prémédication, les 2 groupes étaient comparés par test du Chi-deux. Les effets indésirables, la tolérance, l'acceptation du masque, la consommation d'antalgiques et les troubles du comportements post-opératoires étaient relevés.

**Résultats :** L'inclusion de patients est en attente de l'accord du comité d'éthique et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

**Conclusion :** Cette étude peut prouver l'efficacité sur l'anxiolyse préopératoire d'une nouvelle voie d'administration de la prémédication par clonidine et son innocuité. Des investigations complémentaires seront nécessaires chez les enfants plus jeunes et avec des comorbidités.

**Composition du Jury :**

**Président :** M. le Professeur Benoit Tavernier

**Asseseurs :**

**M. le Professeur Pierre Fayoux**

**M. le Docteur Serge Dalmas**

**Mme. Le Docteur Dina Bert**