



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de la validité de l'Analgesia Nociception Index (ANI)  
chez les enfants pré pubères ventilés et sédatisés en réanimation  
pédiatrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 01/04/2022  
au Pôle Formation  
par **Alexis BARAT**

---

**JURY Président : Monsieur le Professeur François Godart**

**Assesseurs : Monsieur le Docteur Julien De jonckheere  
Madame le Docteur Olivia Domanski  
Madame le Docteur Marie Lampin**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Morgan Recher**

---

## Listes des abréviations

IASP : Association internationale d'étude de la douleur

RVM : Rostro Ventricullo Medulla

CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par une stimulation Nociceptive

SNA : Système Nerveux Autonome

$\Sigma$  : Sympathique

Para $\Sigma$  : Parasympathique

HRV : Heart Rate Variability

ECG : Electrocardiogramme

PaO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel

ANI : Analgesia Nociception Index

NIPE : Newborn Infant Parasympathetic Evaluation

PELOD-2 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2

PIMS-III : Pediatric index of mortality 3

EPSNIC: European society for paediatric and neonatal intensive care

CAPD : Cornell Assessment of Pediatric Delirium

ICCA : IntelliSpace Critical Care and Anesthesia®

EVA : Echelle visuelle analogique.

## Table des matières

<b>RESUME.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>I- Définition(s) de la douleur.....</b>	<b>6</b>
<b>II- Physiologie de la douleur .....</b>	<b>7</b>
1. Les composantes de la douleur .....	7
2. Les voies de transmissions de la douleur .....	8
3. Le contrôle de la douleur .....	9
<b>III- La gestion de la douleur chez les patients en soins intensifs et réanimation pédiatrique</b>	<b>11</b>
<b>IV- Concept de l'Analgesia Nociception Index (ANI) .....</b>	<b>13</b>
1- Système nerveux autonome et régulation du rythme cardiaque .....	13
2- Déterminants du rythme cardiaque .....	14
3- Variabilité du rythme cardiaque.....	15
4. L'Analgesia Nociception Index (ANI) .....	17
5. Études cliniques.....	19
6. Hypothèse principale .....	21
<b>MATERIELS ET METHODE .....</b>	<b>22</b>
<b>I- Objectifs de l'étude .....</b>	<b>22</b>
<b>II- Population concernée .....</b>	<b>23</b>
<b>III- Méthode d'observation .....</b>	<b>24</b>
<b>IV- Origine des données et leur mode de gestion.....</b>	<b>25</b>
1. Origine des données recueillies .....	25
2. Nature des données recueillies .....	25
<b>V- Méthode d'analyse statistique des données` .....</b>	<b>26</b>
1- Logiciel.....	26
2- Analyses statistiques .....	26
3- Nombre de Participants .....	27
<b>RESULTATS.....</b>	<b>29</b>
<b>I- Population .....</b>	<b>29</b>
<b>II- Échelle de COMFORT B.....</b>	<b>33</b>
<b>III- Variation de l'ANI instantané (ANli) et Moyenné (ANIm).....</b>	<b>34</b>
<b>IV- Variations des paramètres physiologiques .....</b>	<b>35</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>37</b>
<b>I- Synthèse des résultats .....</b>	<b>37</b>
<b>II- Utilisation des outils d'étude de la variabilité du rythme cardiaque comme marqueurs de la douleur et ou de l'inconfort.....</b>	<b>37</b>
<b>III- Évaluation et prise en charge de la douleur en réanimation pédiatrique .....</b>	<b>38</b>
1. Évaluation de la douleur.....	38
2. Prise en charge de la douleur .....	41
3. Excès de sédation.....	42
<b>IV- Limites de l'étude .....</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>46</b>

**Annexe 1..... 47**  
**Annexe 2..... 48**  
**REFERENCES..... 49**

## RESUME

### Évaluation de la validité de l'Analgesia Nociception Index (ANI) chez les enfants pré pubères ventilés et sédatisés en réanimation pédiatrique.

#### Résumé :

**Contexte :** L'index d'analgésie-nociception (ANI) est basé sur l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque. L'échelle de COMFORT B est recommandée pour évaluer le confort des enfants intubés et sédatisés. L'objectif de cette étude était d'évaluer la validité et la performance de l'ANI en tant qu'indicateur de douleur et d'inconfort pendant les soins chez les enfants intubés et ventilés dans le service de réanimation pédiatrique.

**Méthode :** Cette étude était une étude pilote, prospective observationnelle et monocentrique menée de Juin 2021 à février 2022. Les patients inclus étaient âgés de 2 ans et non pubères (10 ans chez les filles et 12 ans chez les garçons), intubés ventilés et sédatisés, hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique du CHU de Lille. Les données démographiques, cliniques et thérapeutiques étaient recueillies. 3 périodes étaient définies : avant les soins (période T1), pendant les soins (période T2) et après les soins (période T3). Les valeurs des paramètres physiologiques, de l'ANI instantané (ANli) et moyenné (ANIm), ainsi que le COMFORT B étaient comparées au cours de ces 3 périodes.

**Résultats :** 16 patients ont été inclus depuis le début de l'étude. L'âge médian était de 7 (2 – 12) ans. La fréquence cardiaque augmentait significativement entre T1 et T2 (111 vs. 129,  $p = 0,003$ ), puis diminuait significativement après les soins (129 vs. 119,  $p = 0,004$ ). En revanche, variation significative n'était observée pour les autres paramètres physiologiques tels que la fréquence respiratoire et la tension artérielle. La valeur médiane de l'ANIm avant (T1) et après soins (T3) était respectivement de 60 (41 - 80) et de 63 (40 - 78), sans différence significative. Il y existait une diminution significative de l'ANIm durant le soin (T2) comparativement aux périodes T1 et T3 (respectivement 41 vs. 60,  $p < 0,001$ ; 41 vs. 63,  $p = 0,001$ ). Il existait une diminution significative de l'ANli entre T1 et T2 (50 vs. 30,  $p = 0,001$ ), et entre T2 et T3 (30 vs. 53,  $p = 0,002$ ). Il n'était pas observé de différence significative de la valeur de l'ANli entre les périodes T1 et T3 (50 vs 53,  $p = 0,609$ ). Concernant le COMFORT B, il y avait une différence significative des valeurs maximales du COMFORT B entre les périodes T1 et T2 (11 vs. 13,  $p = 0,006$ ) ainsi que les périodes T2 et T3 (13 vs. 10,  $p = 0,03$ ).

**Conclusion :** Les résultats intermédiaires de notre étude nous permettent de supposer que l'ANI serait un bon candidat pour évaluer la douleur du patient intubé, ventilé en réanimation pédiatrique. Cette étude se poursuit actuellement afin de déterminer les valeurs seuils de l'ANI permettant de conclure à la douleur ou l'inconfort des enfants pré-pubères.



# INTRODUCTION

## I- Définition(s) de la douleur

La douleur considérée par R. Descartes comme : « *un système d'alarme, dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle* », joue un rôle essentiel dans la préservation de la santé et de la vie humaine (1). En 1979, l'association internationale d'étude de la douleur (IASP), définit la douleur comme une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes par le patient* ». Néanmoins, cette définition excluait les patients non en capacité de s'exprimer verbalement notamment, les enfants porteurs de handicap cognitif, ceux présentant des troubles de conscience, mais aussi les enfants sédatisés ou ceux n'ayant pas encore acquis la parole. C'est dans ce contexte que cette définition a été reformulée en 2019 par IASP comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle* » (2).

La douleur liée aux soins est un concept relativement récent. Ainsi François Bourreau en décrivait 3 types en 2005 (3) :

- **Les douleurs provoquées** : intentionnellement provoquées par un personnel soignant ou un traitement, dans le but d'apporter des informations utiles à la compréhension de la douleur (e.g, la manœuvre du Cri de OUDART ou cri méniscal dont l'objectif est de démasquer une atteinte des ménisques des genoux par le déclenchement d'une douleur).
- **Les douleurs iatrogènes** : non intentionnellement provoquées par un personnel soignant ou un traitement, et ne pouvant être réduites par les mesures de prévention entreprises.

**Les douleurs induites** : intentionnellement provoquées par un personnel soignant ou un traitement, de courte durée, dans des circonstances de survenue prévisibles et susceptibles d'être prévenues par des mesures adaptées.

Ce concept de douleurs liées aux soins constituera une des 3 priorités nationales dans le cadre du second programme national de lutte contre la douleur (2002-2005) (4) et restera d'actualité dans le 3ème (2006-2010) (5).

## **II- Physiologie de la douleur**

### 1. Les composantes de la douleur

La douleur est plurifactorielle et est décrite à travers 4 composantes :

- La composante sensitive : c'est à dire l'intensité, la durée, le rythme, le type et la localisation de la douleur. Cette composante nécessite, pour être exprimée par le patient, un vocabulaire précis, difficile à obtenir en pédiatrie chez les jeunes enfants.
- La composante affectivo-émotionnelle confère à la douleur sa tonalité désagréable, pénible voire insupportable. Les enfants ayant une facilité à communiquer leurs émotions, cette composante est primordiale à identifier lors de leur prise en charge. Ainsi les pleurs d'un enfant peuvent être interprétés à tort comme une peur, et non comme sa douleur ressentie.
- La composante cognitive : c'est la manière dont nous interprétons notre douleur. Elle dépend de nos expériences antérieures et de nos connaissances. Les jeunes enfants sont dépourvus de cette capacité.
- La composante comportementale correspond aux réactions qui résultent de la douleur : manifestations verbales ou non verbales (plaintes, gémissements), mais aussi aux paramètres physiologiques (tachycardie, hypertension artérielle,



polypnée...). Ainsi la gestion de la douleur en pédiatrie passe par une phase d'observation, notamment du visage des jeunes enfants qui laissent souvent transparaître un langage non verbal riche d'informations (6).

## 2. Les voies de transmissions de la douleur

Les informations nociceptives sont véhiculées par les voies sensitives représentées schématiquement par une chaîne de 3 neurones (Figure 1). Le message nociceptif résulte de la mise en jeu de terminaisons libres amyéliniques : les fibres A $\delta$  (faiblement myélinisée) et C (amyélinique) dont le corps cellulaire se situe dans le ganglion de la racine dorsale du nerf périphérique. Elles envoient un prolongement axonal vers la corne dorsale de la moëlle où s'effectue le premier relais synaptique.

Le nocicepteur périphérique est dit « polymodal » car il répond à des stimuli de natures différentes. L'information nociceptive est ensuite véhiculée par un neurone secondaire qui croise la ligne médiane remonte vers les structures supraspinales.

Les voies ascendantes sont de 3 types :

- Les faisceaux spinothalamiques jouant un rôle dans la localisation et l'intensité du stimulus nociceptif.
- Les faisceaux spinoréticulaires permettant la transmission de l'information au système cortical. C'est classiquement la voie décrite comme essentielle à la survie des espèces, en effet elle permet la mise en état d'alerte du système cardio-respiratoire, ainsi que l'élaboration d'une réponse motrice.
- Les faisceaux spino-mésencéphaliques, importants pour les processus végétatifs, émotionnels et endocriniens de la douleur.

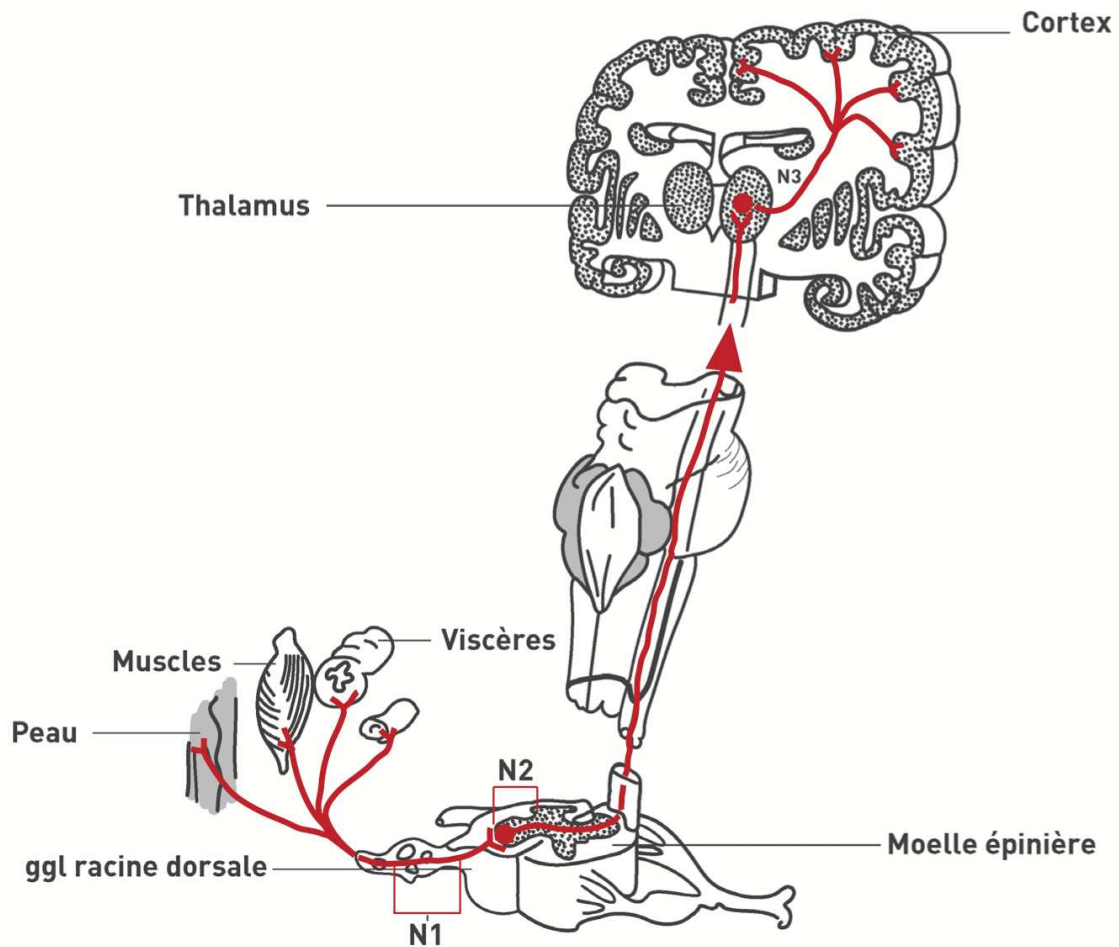


Figure 1. Schéma des voies de la douleur (7)

### 3. Le contrôle de la douleur

La perception de la douleur peut être modulée par l'environnement mais aussi par l'état psychologique du patient. Cette modulation est dépendante de systèmes inhibiteurs exercés à l'étage spinal ou supra spinal.

On distingue classiquement 4 types de contrôle.

### a) Les contrôles segmentaires spinaux

La théorie du gate-control a été énoncée par Mezlac et al en 1965 (8), et correspond à la présence d'interneurons inhibiteurs, capables, par la sécrétion d'enképhaline, de bloquer la transmission au niveau présynaptique. Ces récepteurs sont stimulés par les fibres A-beta issues des mécanorécepteurs cutanés (Figure 2).

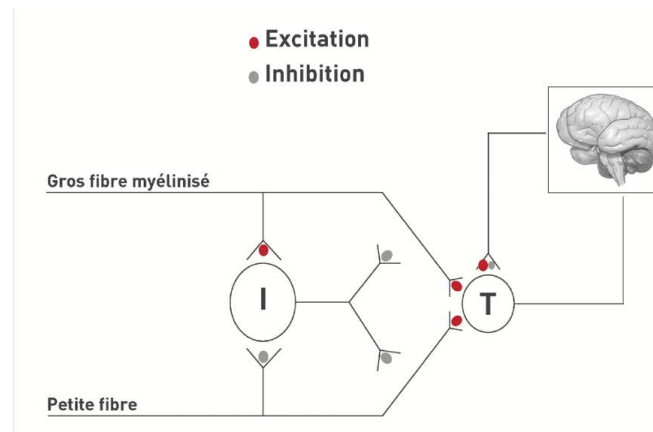


Figure 2. Modèle du Gate control (7)

### b) Les contrôles inhibiteurs supra-spinaux ou descendants

Le contrôle central de la douleur est issu essentiellement de la medulla rostro ventrale (RVM), située dans le tronc cérébral qui joue un rôle important dans l'activité du système nerveux autonome, ainsi que de la substance grise péri-aqueducale. La stimulation de ces zones entraîne une analgésie par l'intermédiaire de voies descendantes sérotoninergiques et adrénérgiques par action inhibitrice de neurones nociceptifs non spécifiques de la corne dorsale de la moelle (9).

### c) Les contrôles facilitateurs descendants supra-spinaux

En concurrence directe avec les voies inhibitrices descendantes citées ci-dessus, la stimulation de la RVM peut également entraîner une facilitation de la transmission de la douleur. Cette modulation de la douleur est médiée par des voies glutamaergiques (10). Ainsi, c'est l'intensité du signal perçu qui détermine l'action

inhibitrice ou facilitatrice des voies descendantes. Néanmoins ces deux mécanismes peuvent intervenir simultanément et la perception de la douleur est la résultante de l'ensemble de ces mécanismes.

d) Les contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive (CIDN)

Lors d'un signal nociceptif, on observe une puissante inhibition de tous les métamères non concernés par le signal. Ainsi en présence de 2 sites douloureux le plus faible signal des deux sera inhibé.

### **III- La gestion de la douleur chez les patients en soins intensifs et réanimation pédiatrique**

La reconnaissance et le traitement de la douleur dans les services de soins intensifs et réanimation pédiatrique est une préoccupation centrale dans la prise en charge des patients. LaFond et al. en 2019 ont montré que sur 24h d'hospitalisation en service de pédiatrie conventionnel, 45% des enfants présentaient au moins 1 épisode douloureux, et que 24% de ces épisodes étaient considérés comme une douleur modérée à sévère (11). La difficulté de gestion de la douleur dans les services de réanimation pédiatrique est principalement liée aux difficultés d'évaluation. En effet il existe aujourd'hui de nombreuses échelles permettant d'évaluer l'état du patient intubé, cependant l'ensemble de ces échelles fait intervenir de manière non négligeable l'expérience de l'examineur. L'échelle COMFORT B ou FLACC sont des méthodes de référence pour l'évaluation de la douleur chez le patient sédaté/intubé/ventilé en réanimation pédiatrique (12). Le COMFORT B peut être utilisé de la naissance à l'adolescence. Cette échelle se compose de 6 items, chacun coté de 1 à 5. Elle permet à la fois l'analyse de la douleur et de la sédation. On considère

un enfant confortable pour un score entre 11 et 16, douloureux pour un score supérieur ou égal à 17 et trop sédaté pour un score inférieur ou égal à 10 (Annexe 1).

Néanmoins la gestion de la douleur de ces patients sédatés se fait parfois au prix d'une sédation excessive comme l'ont montré Bai et Hsu, dans une étude sur le post opératoire de chirurgie cardiaque (13). En effet, même si seulement 5% d'évènements douloureux modérés à sévères étaient relevés, il était noté une sédation excessive chez 50% des patients inclus (défini par un COMFORT-B  $\leq$  10). Une revue de la littérature réalisée sur 25 études et publiée en 2013 par Vet et al. montrait une sédation optimale dans 58% des cas une insuffisance de sédation dans 10% et une sur-sédation dans 32% (14). De plus, dans une étude publiée en 2012, Grant et al ont indiqué qu'un excès de sédation était responsable de nombreux effets indésirables, avec notamment une augmentation de la prévalence des délirium, et un risque accru de syndrome de sevrage (15).

Des recommandations ont été établies par la société européenne de soins intensifs pédiatriques et néonataux en 2016 puis en 2022 , sur la gestion de l'analgo-sédation et l'évaluation des effets indésirables (16,17). Ainsi, ils recommandent d'évaluer régulièrement le confort et la douleur des patients pour une adaptation optimale des traitements afin de limiter les effets indésirables mais soulignent les limites engendrées par les échelles d'hétéro-évaluation.

#### IV- Concept de l'Analgesia Nociception Index (ANI)

##### 1- Système nerveux autonome et régulation du rythme cardiaque

Le système nerveux autonome (SNA) est responsable du maintien de l'homéostasie de notre organisme. Au niveau cardiovasculaire, il permet d'assurer l'adaptation du débit cardiaque, de la pression artérielle, et des résistances vasculaires périphériques en fonction des modifications de l'environnement interne et externe. On distingue 2 voies efférentes, sympathique ( $\Sigma$ ) et parasympathique (para  $\Sigma$ ), toutes deux composées de 2 neurones pré et post ganglionnaire. Le fonctionnement pré-ganglionnaire est identique dans les 2 voies  $\Sigma$  et para  $\Sigma$  avec l'acétylcholine comme neurotransmetteur. En revanche elles se distinguent en post ganglionnaire avec la noradrénaline comme neurotransmetteur pour le  $\Sigma$ , et à nouveau l'acétylcholine pour le para $\Sigma$ .

Le cœur possède des afférences  $\Sigma$  issues de la chaîne ganglionnaire latéro-thoracique de TH1 à L2, ainsi que des afférences para $\Sigma$  issues du nerf pneumogastrique. L'ensemble de ces afférences cheminent dans le plexus cardiaque pour aller innover les nœuds sino-atrial et atrio-ventriculaire. L'homéostasie cardiovasculaire est sous l'influence de 2 boucles réflexes principales : le baroréflexe et le chémoréflexe. Le baroréflexe est sous la dépendance de barorécepteurs localisés au niveau de l'arc aortique et du sinus carotidien. Une augmentation de la pression artérielle entraîne alors une stimulation du système para $\Sigma$  et donc une diminution de la fréquence cardiaque. La deuxième boucle réflexe, le chémoréflexe, est sous la dépendance des chémorécepteurs centraux situés au niveau du tronc cérébral, et des chémorécepteurs périphériques au niveau de la carotide et de l'arc aortique. Une hypoxie définie par une baisse de la  $PaO_2$  entraîne une stimulation du système  $\Sigma$ . On

observe alors une tachycardie réflexe ainsi qu'une vasoconstriction périphérique permettant une augmentation de la pression artérielle.

## 2- Déterminants du rythme cardiaque

Le nœud sinusal est innervé par des fibres parasympathiques issues du nerf vague X (pneumogastrique) mais aussi par le système sympathique droit, l'ensemble de ces fibres formant le plexus cardiaque inférieur. L'activation des terminaisons nerveuses parasympathiques entraîne une libération d'acétylcholine dans la fente synaptique qui, par liaison aux récepteurs muscariniques, entraîne une ouverture des canaux potassiques. La cellule sinusale montre alors une diminution de la pente de dépolarisation qui en association avec le potentiel de repos électronégatif concourt à ralentir la décharge et donc la fréquence cardiaque (17) (Figure 3).

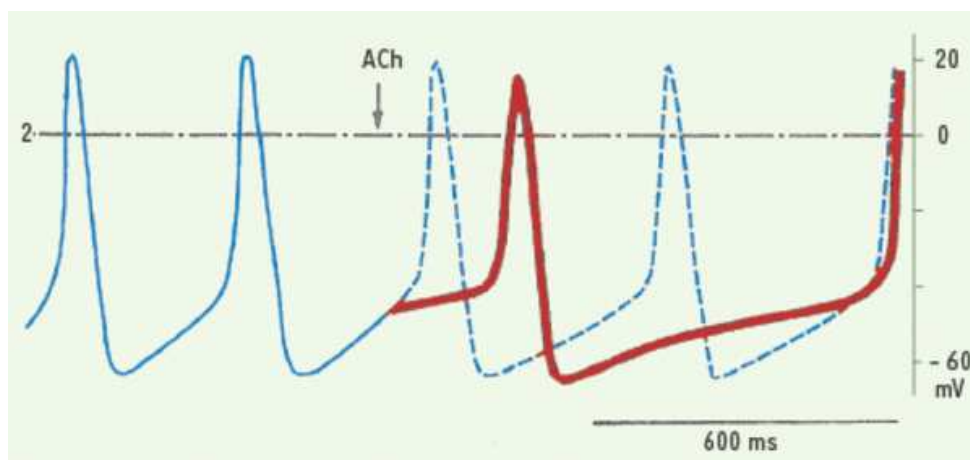


Figure 3. Potentiels d'action de cellules sinusales fournis par des enregistrements intracellulaires (17)

La stimulation sympathique, par l'intermédiaire de la Noradrénaline, liée aux récepteurs  $\beta_1$ , entraîne une cascade de signaux intracellulaires avec activation d'une protéine kinase. Cette activation aboutit à une augmentation de la perméabilité membranaire au sodium et au calcium et donc une augmentation de la fréquence cardiaque.

Ainsi, la variabilité de la fréquence cardiaque (Heart Rate Variability, HRV) est la résultante de la balance entre le système  $\Sigma$  et para $\Sigma$  innervant le nœud sinusal. Les réponses parasympathiques et sympathiques possèdent une constante de temps différente expliquée par plusieurs facteurs (recapture du neurotransmetteur, cascade mise en jeux...). Ainsi, l'étude de la variabilité du rythme cardiaque battement à battement permet de mettre en évidence ces différences, et de les utiliser pour déterminer la prépondérance des systèmes  $\Sigma$  et para $\Sigma$ .

### 3- Variabilité du rythme cardiaque

La variabilité du rythme cardiaque (HRV) est étudiée depuis le 19<sup>ème</sup> siècle et correspond à l'oscillation d'intervalle entre 2 battements du cœur consécutifs. Le lien entre HRV et système nerveux a été établi suite aux travaux de Hon en 1958 chez les fœtus, utilisant l'HRV comme marqueur de souffrance fœtale. Ce lien a été confirmé par les travaux de Wolf en 1967 sur l'impact du système nerveux central sur la mort subite d'origine cardiaque (18). Les méthodes de quantification de l'HRV comportent différents types d'analyse, spectrale et temporelle.

La méthode temporelle permet l'obtention d'une suite RR sur les intervalles de temps qui séparent 2 ondes R produites sur un rythme sinusal. Différents types d'analyses sont ensuite possibles à partir de cette suite, les plus courantes sont résumées dans le tableau I.

Tableau I. Différents types de mesure temporelle.

Type d'analyse	Méthode de calcul
SDNN	Déviati on standard des intervalles NN
SDANN	Déviati on standard des intervalles NN moyennés sur 5 minutes
ASDNN	Moyenne sur 24h des déviati ons standards des intervalles NN sur tous les segments de 5 minutes
RMSSD	Racine carré de la moyenne des carrés des différences entre intervalles NN successifs
NN50	Nombre des intervalles NN différant de plus de 50ms de l'intervalle précédant
pNN50	Pourcentage des intervalles NN différant de plus de 50ms de l'intervalle précédant



Les premières analyses spectrales de la série R-R ont été mises au point par Akselrod et al pour quantifier les systèmes de contrôle cardiovasculaires (19). Il a été démontré que le système nerveux  $\Sigma$  et  $\text{para}\Sigma$  participaient à la fluctuation de la fréquence cardiaque de façon spécifique dans des fréquences déterminées. L'analyse spectrale permet ainsi d'obtenir le spectre de la HRV, classiquement décrit en 3 composantes (Figure 4):

- Haute fréquence,
- Moyenne Fréquence,
- Basse fréquence.

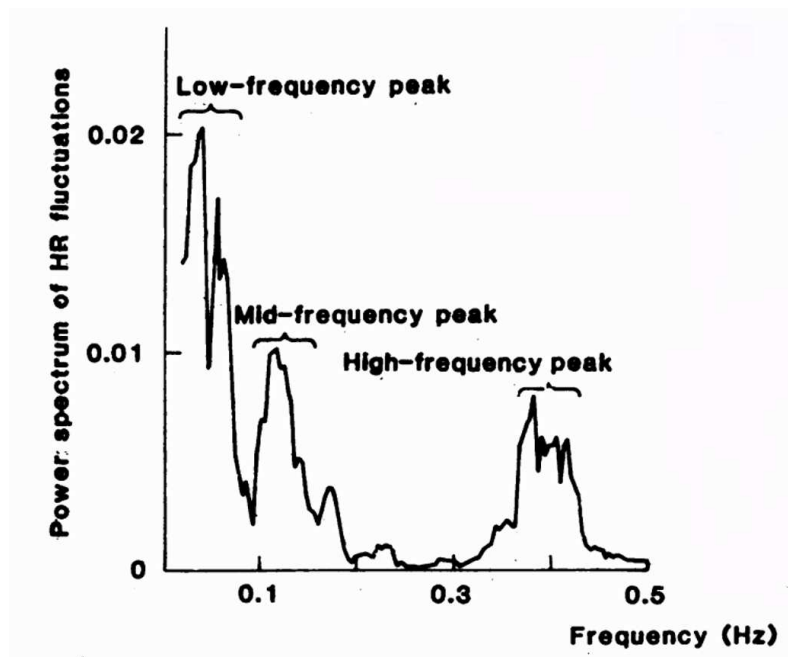


Figure 4. Figures originales du travail de pionnier d'Akselrod et al rapportant le spectre de puissance de la HRV de chiens non anesthésiés (20).

Le système  $\text{para}\Sigma$  médie les fluctuations de hautes et moyennes fréquences via la modulation respiratoire du rythme cardiaque, tandis que le système  $\Sigma$  et  $\text{para}\Sigma$  concourent à la médiation des fluctuations de basses fréquences.

Ainsi, les enregistrements de longue durée (plus de 24h) permettent d'évaluer les variations du SNA au cours du nyctémère chez les sujets sains et malades, tandis que les enregistrements de courte durée (5 à 15 minutes) permettent de mettre en évidence les modifications du SNA en rapport avec une intervention extérieure modifiant l'état physiologique, comme le stress, la douleur, des médicaments ou un état pathologique.

Suite à ces découvertes, de nombreuses technologies ont vu le jour pour permettre une analyse de l'activité du système nerveux  $\Sigma$  :

- La pupillométrie,
- L'index de photoplethysmographie per opératoire,
- La conductance cutanée.

Une étude publiée en 2006 par Constant et al., sur des enfants âgés de 2 à 15 ans, sous anesthésie générale, montrait une significativité de la dilatation pupillaire comme marqueur de nociception avec une sensibilité qui semblait plus importante que la fréquence cardiaque ou la tension artérielle (21). Une autre étude publiée en 2010 par Chen et al, démontrait que l'utilisation de l'index de photoplethysmographie per-opératoire permettait une diminution de la consommation de remifentanyl mais aussi une meilleure stabilité hémodynamique (22).

#### 4. L'Analgesia Nociception Index (ANI)

De nombreux travaux ont été réalisés par Jeanne et al, sur un modèle de stimulation HF et LF, afin d'étudier les variations des contenus spectraux (23). Ils ont pu observer une variabilité inter et intra-individuelle, liée à la sensibilité de l'analyse spectrale aux changements d'amplitude et de fréquence du signal. C'est dans ce

contexte qu'une nouvelle méthode de traitement original du signal R-R a été développée, permettant de s'affranchir de ces variations. Cette nouvelle méthode permettait d'obtenir un indice de la balance analgésie/nociception : l'**ANI (Analgesia Nociception Index)**.

L'analyse de la HRV nécessite l'acquisition d'un signal électrocardiographique (ECG) et la création de série R-R qui sera ensuite rééchantillonnée à 8 Hz (Figure 5). Le signal est ensuite isolé dans une fenêtre de 64 secondes, puis normalisé pour s'affranchir de la fréquence cardiaque basale et pour diminuer l'amplitude globale des variations. Enfin la série obtenue est filtrée entre 0.15 et 0.4 Hz afin de ne garder que les oscillations hautes fréquences, significatives du tonus  $\text{para}\Sigma$ . Une aire sous la courbe est tracée entre les valeurs maximales et minimales, et la fenêtre de 64s est séparée en 4 (Figure 6).

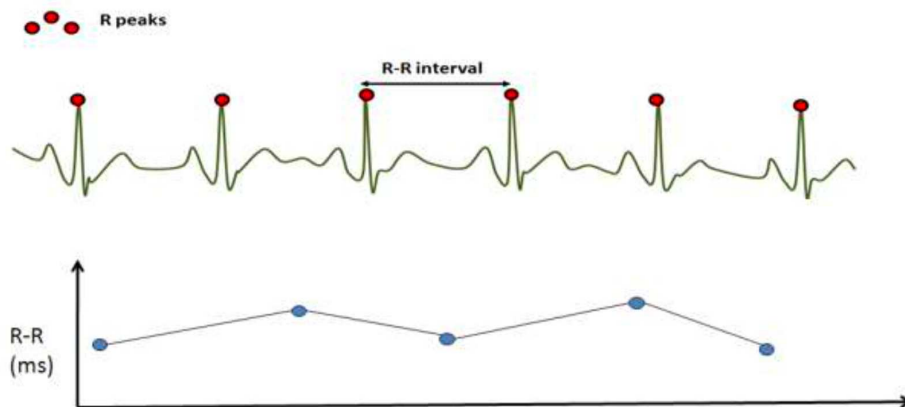


Figure 5. Série R-R associée à la représentation temporelle.

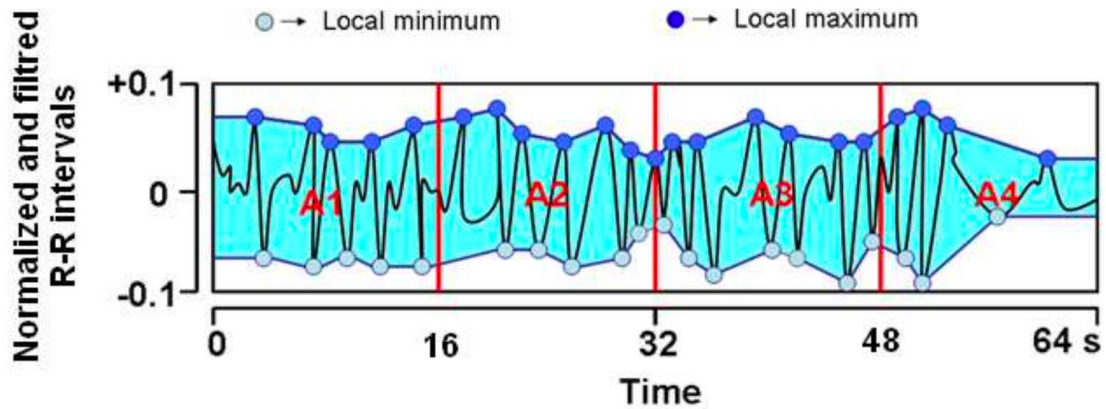


Figure 6. Série R-R filtrée et normalisée (courbe noire). Les aires A1, A2, A3, et A4 sont calculées les enveloppes supérieures et inférieures (aires en bleu). La plus petite aire est alors sélectionnée (A4). (Figure du CIC-IT).

L'ANI est défini comme  $100 \times (a \times \text{AUCmin} + b) / 12.8$ ,  $a = 5.1$  et  $b = 1.2$  ont été déterminé de manière empirique sur plus de 200 séries R-R issues d'anesthésie générale dans le but de conserver une bonne cohérence entre l'indice numérique et la représentation graphique de la série R-R normalisée et filtrée. L'utilisation d'une fenêtre d'analyse « glissante » avec un pas de 1s, permet l'analyse continue de l'ANI. Les valeurs de l'ANI sont comprises entre 0 et 100, une valeur élevée correspondant à une forte activité parasympathique et donc une faible douleur ressentie par le patient. Il existe 2 valeurs ainsi obtenues :

- L'ANI instantané (ANLi) correspondant la moyenne des valeurs de l'ANI sur 1 minute
- L'ANI moyenné (ANIm) correspondant à la moyenne des valeurs de l'ANI sur 3 minutes.

## 5. Études cliniques

- Population adulte

Chez les patients adultes, l'ANI a montré son efficacité dans plusieurs études en anesthésie. L'utilisation de l'ANI comme marqueur de la balance analgésie/nociception

permet une meilleure évaluation de la nociception que les paramètres hémodynamiques habituellement utilisés. Ainsi dans une étude réalisée par Funcke et al, en 2017, l'ANI était considéré comme supérieur aux paramètres hémodynamiques pour l'évaluation de la douleur de patients sédatisés, avec une sensibilité de 87,9% et une spécificité de 98,5% (24). Dundar et al ont analysé l'impact de l'utilisation de l'ANI peropératoire sur la consommation d'opioïdes (25). L'étude était réalisée chez des patients bénéficiant d'une chirurgie pulmonaire sous anesthésie générale, avec en plus une anesthésie locorégionale par bloc thoracique paravertébral. Il existait une utilisation significativement diminuée de remifentanyl chez les patients bénéficiant d'une surveillance par l'ANI versus contrôle. Enfin l'ANI a également été étudié pour prédire les variations hémodynamiques chez des patients sédatisés. Ainsi une variation de 20% de l'ANI était prédictif d'une variation hémodynamique avec une sensibilité et une spécificité de 85% ([Se = 85% (95 % CI 77–91) and Sp = 85% (95 % CI 81–89) (26).

- Population pédiatrique

Chez les enfants de moins de 3 ans, une technologie similaire a été développée. De par leur fréquence respiratoire plus importante, les algorithmes ont dû être adaptés pour que l'analyse spectrale de l'HRV puisse être efficace. Ceci a permis le développement du Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE). L'évaluation de la douleur par l'intermédiaire du système parasympathétique a également été étudiée en pédiatrie. Walas et al ont montré en 2020 une bonne sensibilité et spécificité du NIPE pour quantifier la douleur de patients hospitalisés en réanimation néonatale non anesthésiés, avec une corrélation entre l'intensité du stimulus et la décroissance de la valeur du NIPE (27). D'autres études ont comparé l'utilisation de la fréquence cardiaque versus le NIPE pour évaluer la douleur des enfants âgés de 0 à 2 ans, en

cours de chirurgie (28). Les observations de ces études sont en faveur d'une utilisation du NIPE comme outil pour le management des antalgiques avec une limite inférieure à 50 pour déterminer un excès de nociception. Enfin une étude publiée par Recher et al. en 2020, sur l'utilisation du NIPE en réanimation pédiatrique chez des patients âgés de moins de 3 ans, démontrait une corrélation inverse significative entre l'échelle COMFORT B et le NIPE, appuyant l'intérêt de l'utilisation de l'index de nociception pour l'adaptation des thérapeutiques antalgiques.

Néanmoins, chez les enfants âgés de plus de 2 ans, hospitalisés en réanimation pédiatrique, il n'existe pas d'étude sur l'utilisation de cette technologie comme marqueur d'évaluation de la douleur et de l'inconfort.

## 6. Hypothèse principale

L'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence de l'ANI pour l'évaluation de la douleur et du confort des patients pré-pubères intubés/ventilés en réanimation pédiatrique, et d'en déterminer les seuils.

# MATERIELS ET METHODE

## I- Objectifs de l'étude

### 1. Objectif principal

Objectif principal : Montrer qu'il existait une variation de l'ANI entre la période précédant la séance de soins et la période des soins.

Critère de jugement principal : Variation de l'ANI minimum (ANI<sub>min</sub>) entre la période précédant la séance de soins et la séance de soins.

### 2. Objectifs secondaires

Objectif secondaire 1 : Montrer qu'il existait une variation de l'ANI entre la séance de soins et la période suivant la séance de soins.

Critère de jugement secondaire 1 : Variation de l'ANI<sub>min</sub> entre la séance de soins et la période suivant la séance de soins.

Objectif secondaire 2 : Évaluer la corrélation entre les variations de l'ANI et les variations de l'échelle comportementale COMFORT B entre chaque période.

Critère de jugement secondaire 2 : la corrélation entre la variation de l'ANI<sub>min</sub> et la variation du COMFORT B entre la période précédant la séance de soins et la séance de soins, puis entre la séance de soins et la période après soins.

Objectif secondaire 3 : Évaluer la corrélation entre l'ANI<sub>min</sub> et l'échelle comportementale COMFORT B selon chaque période.

Critère de jugement secondaire 3 : la corrélation entre l'ANI<sub>min</sub> et le COMFORT B en période avant, puis pendant, puis après la séance de soins douloureux.

Objectif secondaire 4 : Étudier le pouvoir discriminant de l'ANI pour séparer la population douloureuse et la population non douloureuse définies par un seuil de 17 à l'échelle COMFORT B.

Critère de jugement secondaire 4 : Aire sous la courbe ROC de l'ANImin calculée sur l'ensemble des mesures des 3 périodes.

## **II- Population concernée**

### 1. Critères d'inclusion

- Enfants de plus de 2 ans non pubères soit 10 ans chez les filles et 12 ans chez les garçons, sans signe de puberté précoce.
- Admis en réanimation pédiatrique au CHU de Lille
- Sédatisés, intubés et ventilés

### 2. Critères de non inclusion

- Rythme cardiaque non sinusal
- Traitements par inotropes, atropine
- Pacemaker
- Opposition du dépositaire de l'autorité parentale
- Difficulté de compréhension ou de communication rendant l'information au dépositaire de l'autorité parentale impossible

### 3. Critères d'exclusion

- Signal ECG de mauvaise qualité ne permettant pas de calcul de 'indice ANI
- Période de soin de moins de 10 minutes.

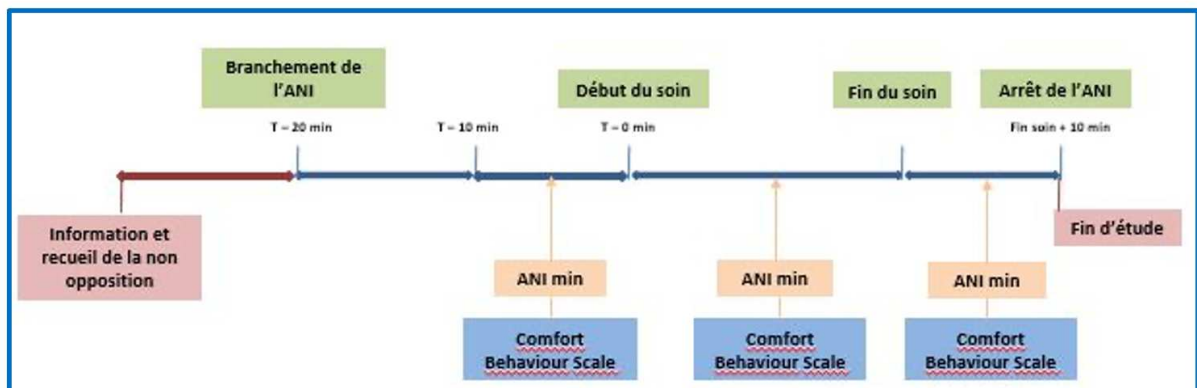


### **III- Méthode d'observation**

L'étude ANI EP était une étude prospective, monocentrique, observationnelle et exploratoire. Elle était destinée à montrer que l'indice ANI variait significativement entre une période sans soins douloureux et une période avec soins douloureux.

L'inclusion était réalisée par l'un des investigateurs de l'étude lors du séjour de l'enfant en réanimation pédiatrique, en heures ouvrables sur les 5 jours de la semaine. Les sujets éligibles étaient repérés par un investigateur du service, au fur et à mesure des entrées dans le service de réanimation pédiatrique. La participation était proposée au dépositaire de l'autorité parentale du patient au plus tard le jour du soin, avant la période de soin. Une explication orale de la recherche était réalisée, une feuille d'information était remise au dépositaire de l'autorité parentale. L'investigateur recueillait sa non-opposition. Chaque patient n'était inclus qu'une seule fois dans l'étude, une seule période de soins était enregistrée pour chaque patient. L'ANI était mesuré en continu grâce au dispositif PhysioDoloris® (MDMS, Loos, France) qui se connectait à la sortie analogique du moniteur multiparamétrique habituellement utilisé dans le service et déjà connecté au patient. Aucun capteur supplémentaire n'était donc nécessaire pour la mesure. Les patients étaient sédatisés selon les protocoles habituels du service : un opioïde (Morphine le plus souvent) et/ou un hypnotique (en général Midazolam), avec une adaptation de posologie selon les protocoles du service si nécessaire. Le moniteur ANI était branché au scope multiparamétrique 20 minutes avant le début de la période de soins. On mesurait la valeur minimale de l'ANI (ANImin) pendant trois périodes ; i) la période de 10 minutes précédant le soin, ii) la période de soin (du début à la fin du soin), iii) la période de 10 minutes après le soin. Une évaluation comportementale de la douleur était effectuée à l'aide de l'échelle

COMFORT B pour les 3 périodes précédemment définies, en aveugle des valeurs de l'ANI.



#### IV- Origine des données et leur mode de gestion

##### 1. Origine des données recueillies

Une fois le patient inclus dans l'étude, un investigateur recueillait manuellement les données démographiques, ainsi que les données liées aux soins. Ce recueil était pseudo-anonymisé : seule la première lettre du nom et la première lettre du prénom figurent sur la fiche de recueil. En chambre, le moniteur ANI était connecté au moniteur multiparamétrique. L'indice ANI et la fréquence cardiaque étaient automatiquement enregistrés en continu par le moniteur, et stockés sous forme de fichier Excel. Ce recueil était également pseudo-anonymisé : seul le numéro du patient apparaît dans le fichier.

##### 2. Nature des données recueillies

- Données démographiques : âge, poids, traitements en cours
- Données liées aux soins : type de geste, produits utilisés, horaires
- Indice ANI recueilli en continu par le moniteur pendant les soins
- Fréquence cardiaque recueillie en continu pendant les soins par le moniteur

ANI

- Pression artérielle / paramètres respiratoires (type de ventilation, fréquence respiratoire, volume courant, pression expiratoire positive)
- Score COMFORT B
- Doses continues d'antalgiques et de sédatifs
- Doses de bolus de sédatifs et d'antalgiques réalisés avant, pendant ou après la période de soins

## **V- Méthode d'analyse statistique des données`**

### 1- Logiciel

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure) et conduite à l'Unité de Méthodologie Biostatistique et Datamanagement du CHU de Lille sous la responsabilité du Pr A. Duhamel. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

### 2- Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne ( $\pm$  écart type) en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (25<sup>ième</sup> - 75<sup>ième</sup> percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions était testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

L'ANImin atteint au cours de la période précédant la séance de soin était comparé à l'ANImin atteint au cours de la séance de soins par un test de Student pour données appariées en cas de distribution normale ; dans le cas contraire le test de Wilcoxon pour données appariées (test des rangs signés) était utilisé.

Pour l'objectif secondaire 1, la même stratégie d'analyse que celle décrite pour répondre à l'objectif principal était utilisée pour comparer l'ANI minimum atteint au cours de la séance de soins à l'ANI minimum atteint au cours de la période suivant les soins. Pour l'objectif secondaire 2, un coefficient de corrélation de Pearson (ou de Spearman en cas de distribution non paramétrique) était utilisé pour étudier le lien entre la variation de l'ANI et la variation du COMFORT\_B entre la période précédant les soins et la période pendant les soins, puis entre la période pendant les soins et la période suivant les soins.

Pour l'objectif secondaire 3, la même stratégie d'analyse que celle décrite pour répondre à l'objectif secondaire 2 était utilisée pour étudier le lien entre la valeur minimum de l'ANI et la valeur du COMFORT\_B au cours de la période précédant les soins, puis au cours des soins, et enfin au cours de la période suivant les soins.

### 3- Nombre de Participants

L'objectif principal était d'étudier la variation de l'ANI entre une période sans soins et une période avec soins au sein d'une population pédiatrique pré pubère admise en réanimation. Il s'agissait d'une étude exploratoire. Il n'existait pas de données dans la littérature permettant de calculer un nombre de sujets sur la base d'une hypothèse statistique. Le calcul reposait donc sur la capacité de recrutement du service. Le potentiel d'inclusion du service étant supérieur à 100 patients par an, nous proposons de recruter 50 patients. La déviation standard de l'ANI dans une population d'enfants de moins de 3 ans est de 12,6 lors d'une période sans soins. En supposant observer cette déviation standard dans notre population, avec une taille d'échantillon de 50 patients, un risque alpha de 5% et une puissance de 90%, nous pourrions mettre en évidence une variation absolue de l'ANI de -5,9 (ANI pendant soin – ANI avant soin,

test de Student bilatéral pour données appariées), soit une taille d'effet de 0,47 considérée comme moyenne par Cohen.

# RESULTATS

## I- Population

Durant la période d'étude de juin 2021 à février 2022, 170 patients étaient intubés et hospitalisés en réanimation pédiatrique du CHU de Lille. Parmi eux 94 patients étaient exclus pour un âge inférieur à 2 ans ou une puberté atteinte. Neuf patients étaient exclus car ils nécessitaient un traitement par amines. Vingt-sept patients étaient exclus car ils étaient extubés quelques heures après leur arrivée en réanimation. Quatre patients étaient exclus car intubés et extubés en dehors des heures ouvrables. Dix-neuf patients n'étaient pas inclus car non référencés lors de leur passage. Une patiente refusait son inclusion. Seize patients ont pu être inclus (Figure 7).

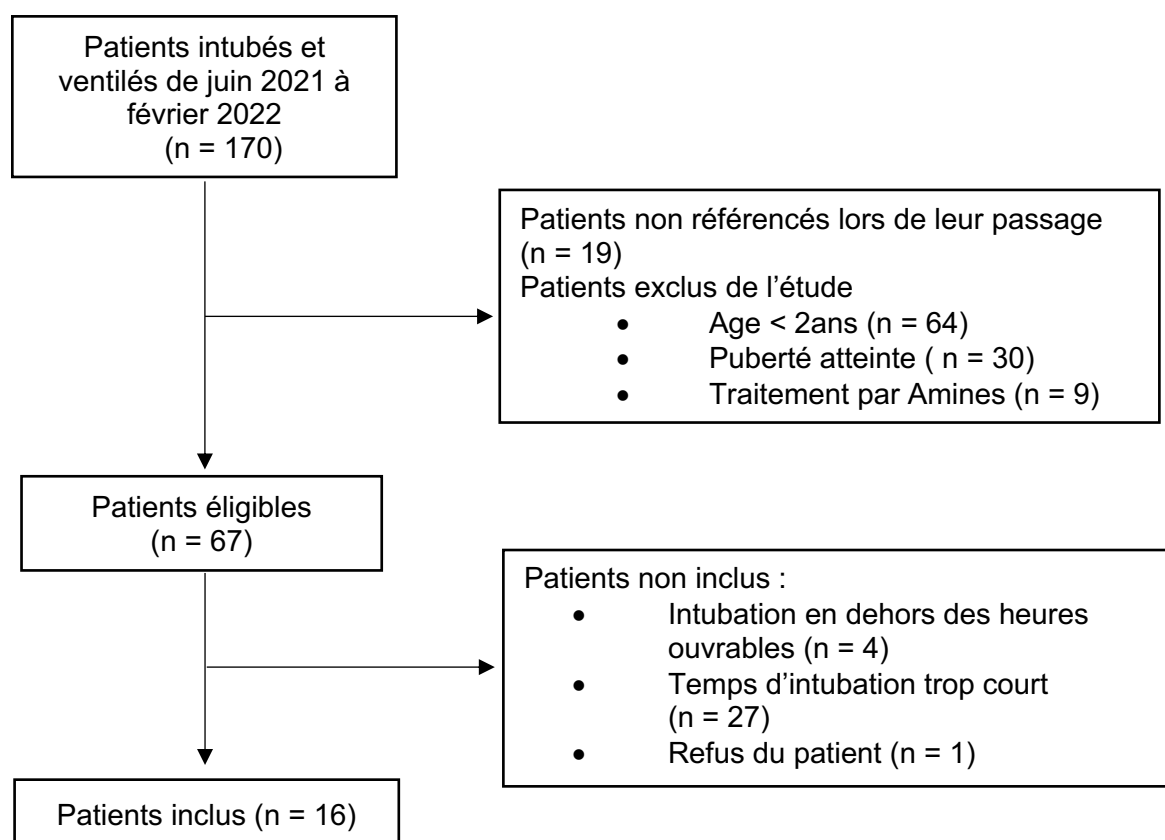


Figure 7. Flow chart de l'étude.

Ainsi parmi les 16 patients inclus, l'âge médian était de 7 (2 – 12) ans avec un sexe ratio H/F de 1,3. La durée moyenne des soins était de 24 ( $\pm$  14) minutes, avec une moyenne de 8 ( $\pm$  3) actes douloureux par enregistrement, parmi lesquels : aspiration trachéale, réfection de pansement, toilette, mobilisation, soins de bouche, soins de sonde urinaire, ponction veineuse, pose de voie centrale, mesure de glycémie capillaire (Tableau II).

Tableau II. Caractéristiques des soins durant la mesure de l'ANI.

Caractéristique du soin	Nombre
<b>Type de soins</b>	
Toilette	7 (5,9%)
Mobilisation	19 (16,1%)
Aspiration trachéale	21 (17,8%)
Soins de bouche	10 (8,5%)
Soins d'yeux	16 (13,6%)
Pose de voie centrale	1 (1%)
Prise de température	11 (9%)
Soins de sonde vésicale	7 (5,9%)
Massage	11 (9%)
Réfection de pansement	7 (5,9%)
Prélèvement sanguin	4 (3,4%)
Prélèvement capillaire	4 (3,4%)
Total	118
<b>Caractéristiques des soins par patient</b>	
Durée moyenne des soins (min)	24 $\pm$ 14
Nombre moyen de soins par patient	8 ( $\pm$ 3)

Les résultats sont présentés en nombre (pourcentage), moyenne ( $\pm$  Écart-type). min : minutes

Les scores prédictifs moyens de mortalité à l'admission des patients, déterminés par le PELOD-2 et le PIMS-III étaient respectivement de 4 ( $\pm$  3) et 1,3 ( $\pm$  0,7).

Concernant les hypnotiques, le Midazolam était utilisé chez 15 patients (93,8%) et le Propofol pour 1 patient seulement (6,3%). Les doses moyennes utilisées étaient de 1,2 ( $\pm$  0,6) mcg/kg/min. Concernant les antalgiques, 10 patients recevaient de la

Morphine et 5 du Sufentanil à des doses habituellement utilisées dans le service, respectivement  $0,7 (\pm 0,4)$  mg/kg/j et  $1,2 (\pm 0,6)$  mcg/kg/h. Seulement trois patients recevaient un bolus avant les soins avec un hypnotique et un patient recevait un bolus d'un antalgique et d'un hypnotique.

Les raisons de l'intubation étaient pour insuffisance respiratoire chez 8 patients, trouble de la vigilance et nécessité d'une protection des voies aériennes chez 3 patients, pour la réalisation d'examens ou de traitement chez 3 patients (IRM cérébrale ou dialyse), et enfin 2 patients étaient intubés pour prise en charge chirurgicale et revenaient intubés dans le service. L'ensemble des patients était ventilé en mode volume contrôlé avec un volume moyen de ventilation de  $6,2 (\pm 2,3)$  ml/kg/min.

Les caractéristiques physiologiques des patients avant soins sont décrites dans le tableau III.



Tableau III. Caractéristiques des patients et données cliniques. Médiane (25eme-75eme); Moyenne (Écart-type).

Caractéristiques des patients	Nombre
<b>Données démographiques</b>	
Age (an)	6 (5 – 9)
Sexe féminin (%)	43,8
Poids (kg)	18 (15 – 27)
<b>Score de gravité à l'entrée</b>	
Pediatric Logistic Organ Dysfunction day 1	4 (± 3)
Pediatric Index of Mortality 3	1,3 (± 0,7)
<b>Caractéristiques avant inclusion</b>	
Tension artérielle systolique (mmHg)	102 (93 – 122)
Tension artérielle diastolique (mmHg)	61 (52 – 67)
Fréquence respiratoire (cpm)	25 (22 – 29)
Saturation en oxygène (%)	99 (93 – 100)
Fréquence cardiaque (bpm)	111 (89 – 131)
<b>Paramètres de ventilation</b>	
Volume courant (ml/kg)	6,2 (± 2,3)
Fraction inspirée d'oxygène FIO <sub>2</sub> (%)	28 (25 – 45)
Pression expiratoire positive (cmH <sub>2</sub> O)	6 (4 – 10)
<b>Sédations</b>	
Midazolam (%)	15 (93,8)
Dose (mcg/kg/min)	1,2 (± 0,6)
Propofol (%)	1 (6,2)
Dose (mg/h)	15
Dexmedetomidine (%)	1 (6,2)
Dose (mcg /kg/h)	1,2
<b>Bolus de sédations pendant le soin</b>	
Midazolam (%)	4 (25)
Dose (mg/kg)	0,1 (± 0)
Propofol (%)	1 (6,2)
Dose (mg/kg)	1
<b>Antalgiques</b>	
Morphine (%)	10 (62,5)
Dose (mg/kg/j)	0,7 (± 0,4)
Sufentanil (%)	5 (31,3)
Dose (mcg/kg/h)	1,2 (± 0,6)
<b>Bolus antalgiques</b>	
Morphine	1
Dose (mg)	0,7
Sufentanil	0

Les résultats sont présentés en moyenne (Écart-type) ou médiane (25eme – 75eme). Kg : kilogramme ; mmHg : millimètre de mercure ; cpm : cycles par minute ; bpm : battements par minute ; ml : millilitre ; FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée d'oxygène ; cmH<sub>2</sub>O : centimètre d'eau ; mcg : microgramme ; min : minutes ; mg : milligramme ; h :heure

## II- Échelle de COMFORT B

Sur les 16 patients inclus, 7 étaient considérés comme trop sédatisés avant le soin avec un COMFORT B  $\leq 10$ , et 11 présentaient un score compris entre 11 et 17. Durant la période de soins, seulement 5 patients étaient douloureux avec un COMFORT B  $\geq 17$ . Après le soin, 9 patients sont considérés comme de nouveau trop sédatisés, et 1 patient présente un score  $>$  à 17 (tableau IV). On observait une différence significative des valeurs maximales du COMFORT B avant et pendant le soin (11 vs. 13,  $p = 0,006$ ) ainsi que des valeurs pendant et après soins (13 vs. 10,  $p = 0,03$ ). Aucune différence n'était observée entre les périodes avant et après soins (Figure 8).

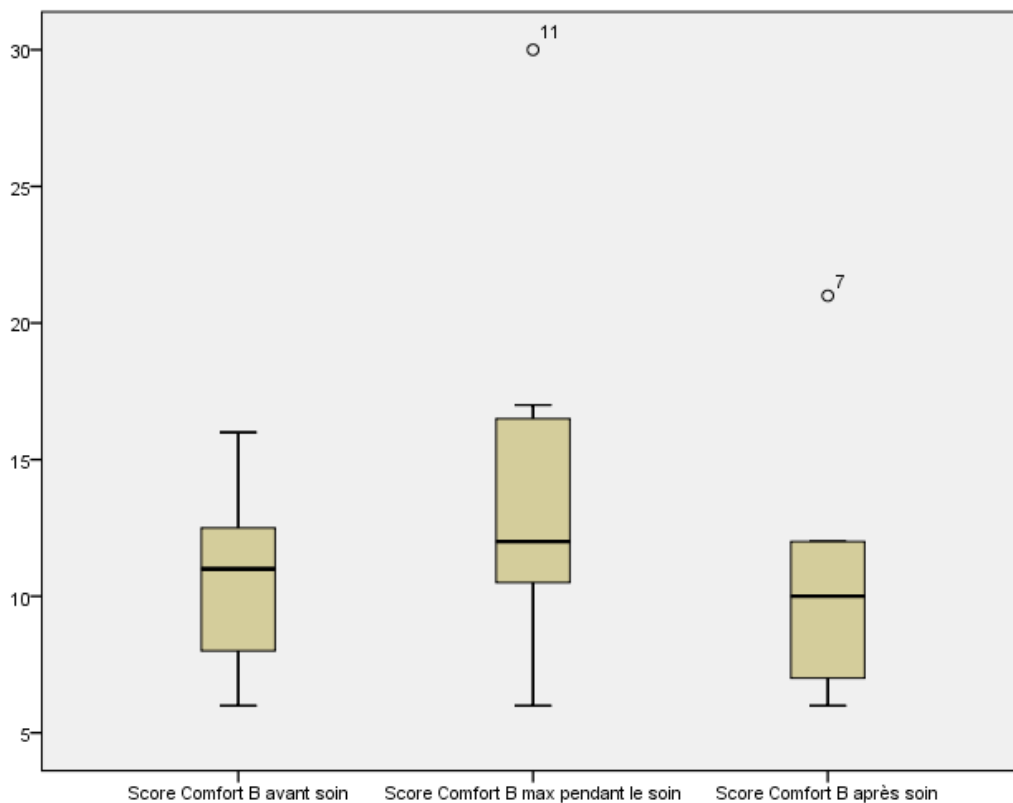


Figure 8. Représentation graphique des valeurs du COMFORT B avant, pendant et après soin.

### III- Variation de l'ANI instantané (ANli) et Moyenné (ANIm)

Les valeurs de l'ANI utilisées pour les comparaisons étaient les valeurs minimales de l'ANli et de l'ANIm.

La valeur médiane de l'ANIm, avant (T1) et après soins (T3) était respectivement de 60 (41 – 80) et de 63 (40 – 78), sans différence significative. On observait une diminution significative de l'ANIm durant le soin (T2), comparativement à la période T1 et T3 (respectivement 41 vs. 60,  $p < 0,001$ ; 41 vs. 63,  $p = 0,001$ ) (Figure 8).

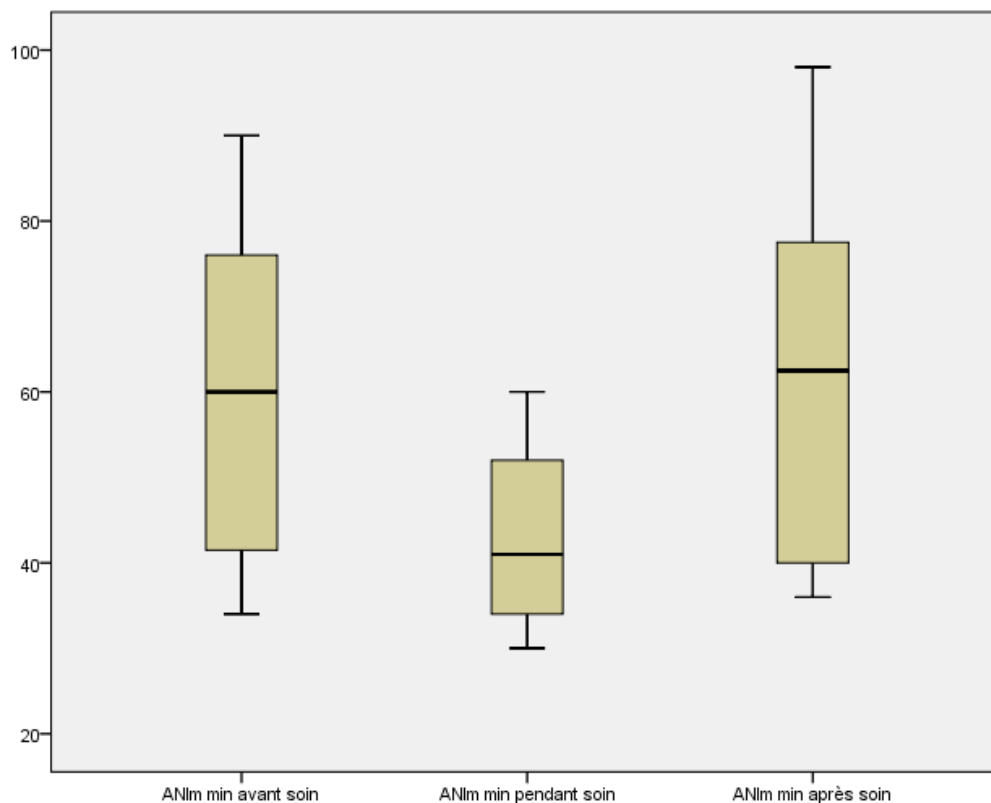


Figure 9. Représentation graphique des valeurs de l'ANIm avant pendant et après le soin.

Concernant l'ANli, on observait également une diminution significative entre T1 et T2 (50 vs. 30,  $p = 0,001$ ), et entre T2 et T3 (30 vs. 53,  $p = 0,002$ ) (Figure 10). Il n'y

avait pas de différence entre la valeur de l'ANli avant (T1) et après soins (T3) (50 vs 53,  $p = 0,609$ ) (Tableau IV).

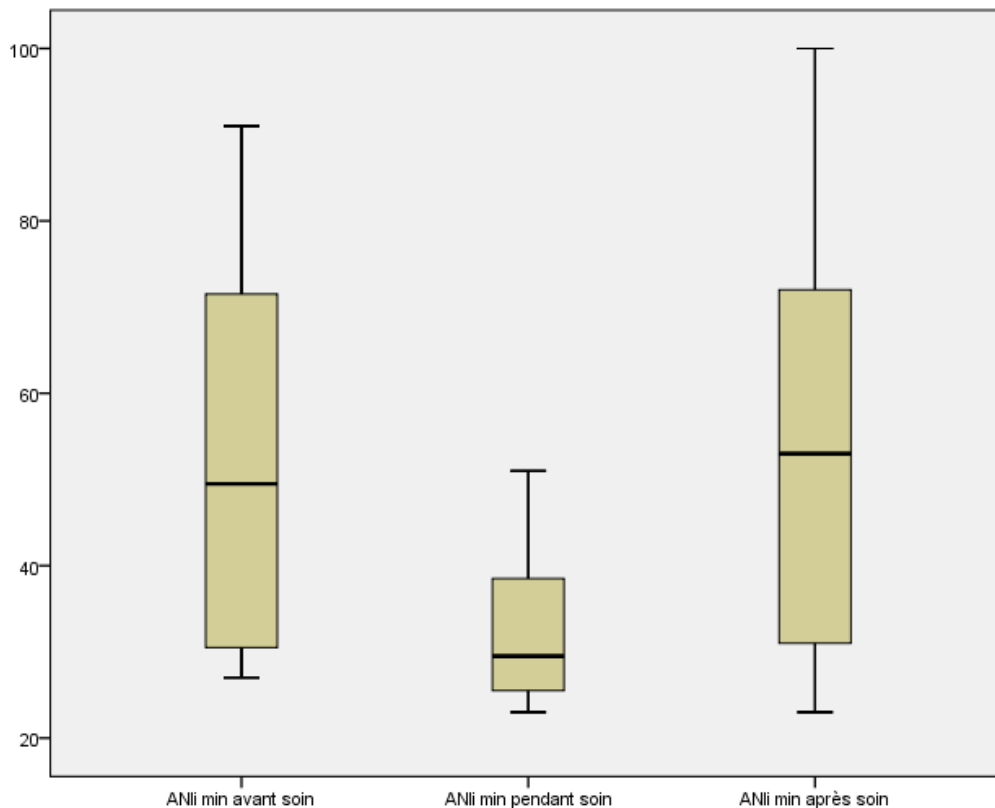


Figure 10. Représentation graphique des valeurs de l'ANli avant pendant et après le soin.

#### IV- Variations des paramètres physiologiques

Les valeurs des paramètres physiologiques suivantes, étaient analysées avant, pendant et après soins: la fréquence cardiaque maximale, la tension artérielle systolique maximale, et la fréquence respiratoire maximale.

La fréquence cardiaque augmentait significativement entre T1 et T2 (111 vs. 129,  $p = 0,003$ ), puis une diminuait significativement entre T2 et T3 (129 vs. 119,  $p = 0,004$ ). Il existait également, une augmentation de la fréquence respiratoire entre la période T1 et T2 (25 vs. 27,  $p = 0,014$ ), ainsi qu'une diminution significative de la tension artérielle systolique entre les périodes T2 et T3 (106 vs. 105,  $p = 0,003$ ). Aucune autre

variation significative des paramètres physiologiques n'était mise en évidence.  
(Tableau IV.)

Tableau IV : Évolution de l'échelle COMFORT B, de l'ANI instantané et moyen, de la fréquence cardiaque et respiratoire maximale et de la pression artérielle systolique au cours du temps.

<b>Variables</b>	<b>Avant procédure T1</b>	<b>Pendant procédure T2</b>	<b>Après procédure T3</b>	<b>Analyse statistique T1 vs T2</b>	<b>Analyse statistique T2 vs T3</b>	<b>Analyse statistique T1 vs T3</b>
<b>Échelle de COMFORT B</b>	11 (8 – 15)	13 (11 – 17)	10 (7 – 12)	<b>p = 0,006</b>	<b>p = 0,03</b>	p = 0,562
<b>Valeur instantané minimale de l'ANI (ANli)</b>	50 (30 – 76)	30 (26 – 40)	53 (30 – 72)	<b>p = 0,001</b>	<b>p = 0,002</b>	p = 0,609
<b>Valeur moyennée minimale de l'ANI (ANIm)</b>	60 (41 – 81)	41 (34 – 53)	63 (40 – 78)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p = 0,001</b>	p = 0,877
<b>Fréquence cardiaque maximale (bpm)</b>	111 (89 – 131)	129 (105 – 142)	119 (83 – 136)	<b>p = 0,003</b>	<b>p = 0,004</b>	p = 0,469
<b>Fréquence respiratoire maximale (cpm)</b>	25 (22 – 29)	27 (24 – 32)	25 (20 – 30)	<b>p = 0,014</b>	p = 0,358	p = 0,192
<b>Tension artérielle systolique maximale (mmHg)</b>	102 (93 – 122)	106 (100 – 116)	105 (88 – 114)	p = 0,099	<b>p = 0,003</b>	p = 0,239

Valeurs exprimées en médiane (25<sup>ème</sup> – 75<sup>ème</sup> quartile). Bpm : battement par minute ; cpm : cycle par minute ; mmHg : millimètre de mercure

# DISCUSSION

## I- Synthèse des résultats

Les premiers résultats intermédiaires de cette étude ont été obtenus chez 16 patients. Nous avons observé que les soins pratiqués étaient douloureux. Il existait en effet une augmentation significative du score du COMFORT B lors des soins (T2) comparativement aux périodes T1 et T3 avant et après les soins. Nous avons également montré une différence significative des scores de l'ANli et de l'ANIm au décours des soins, les valeurs obtenues étaient significativement diminuées lors de la période T2 comparativement aux périodes T1 et T3. Ainsi, malgré des résultats intermédiaires ne permettant aucune conclusion, nous observons une diminution des valeurs de l'ANI lors de périodes douloureuses.

Concernant les paramètres physiologiques, il n'existait pas de variation significative de la tension artérielle systolique et de la fréquence respiratoire au décours des soins. Seule la fréquence cardiaque présentait une variation significative entre la période T2 comparativement aux périodes T1 et T3, néanmoins nous observons une grande variabilité inter-individuelle de ce paramètre contrairement à l'ANI.

## II- Utilisation des outils d'étude de la variabilité du rythme cardiaque comme marqueurs de la douleur et ou de l'inconfort

Plusieurs études ont montré que l'ANI est une méthode d'évaluation continue et non invasive de la douleur chez l'adulte. Cette technique permet de s'affranchir des biais de mesure imputables aux échelles d'hétéro-évaluation, liés à l'expérience de l'examineur et ses croyances sur la douleur. Ce dispositif, a d'abord été étudié dans la population adulte. En 2017, Chanques et al. se sont intéressés à l'étude de l'ANI

chez 110 patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés en réanimation intubés/ventilés ou non (29). Dans cette étude, pour un seuil ANli de 42,5, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 61,4% et 77,4%. D'autres études ont ensuite été réalisées chez les enfants, notamment durant les anesthésies générales. Ainsi en 2018, Julien-Marsollier et al. ont étudié la valeur de l'ANI chez des enfants âgés de 2 à 12 ans pris en charge au bloc opératoire pour une chirurgie orthopédique ou urologique (30). Chez les 49 enfants inclus, 200 secondes après incision, la valeur moyenne de l'ANI était de 60. Les valeurs seuils étaient de 59 pour l'ANli et de 77 pour l'ANIm, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 81%-68% et 64%-80%. L'analyse de nos résultats intermédiaires sur 16 patients ne nous permet pas d'établir de valeur seuil. Néanmoins, dans notre étude, la valeur moyenne de l'ANIm avant et après soins étaient de 61, et la valeur moyenne de l'ANli était de 52 avant les soins et de 56 après les soins. Les inclusions seront poursuivies pour permettre d'établir des seuils pour l'ANli et l'ANIm pour les patients de réanimation pédiatrique.

### **III- Évaluation et prise en charge de la douleur en réanimation pédiatrique**

#### **1. Évaluation de la douleur**

Dans notre étude, les valeurs du COMFORT B étaient recueillies par l'infirmière durant ses soins à l'aide du logiciel informatique ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia®), permettant un accès rapide aux items de l'échelle et à l'élaboration du score. Sur les 16 patients observés, la médiane du COMFORT B durant les soins était de 13 (11 – 17), et seulement 5 patients présentaient un score  $\geq 17$ . Or, d'après les données de la littérature, les patients sont considérés comme douloureux ou inconfortables en cas de score  $\geq 17$ , notamment d'après un article publié en 2005, par van Dijk et al. sur les bonnes pratiques de l'utilisation de l'échelle du COMFORT B

(31). Les valeurs peu élevées observées dans notre étude peuvent s'expliquer, en partie, par des actes recueillis peu douloureux, tel que la toilette, les soins de bouche, les soins des yeux. Néanmoins ces données semblent cohérentes avec celles retrouvées dans la littérature. En 2009, Johansson et al. publiaient une étude sur des enfants âgés de 0 à 10 ans intubés et ventilés dans un service de soins intensifs post chirurgie. La douleur était évaluée par différentes méthodes notamment, une échelle visuelle analogique (EVA) et un COMFORT B. Ainsi chez les enfants dont la valeur de l'EVA était supérieure à 3, et donc considérés comme algiques, on observait une moyenne du COMFORT B de 16 dans l'étude, versus 13 dans notre propre cohorte lors des soins (32).

Les valeurs obtenues durant notre étude sont possiblement sous-estimées par l'évaluateur. En effet, Boerlarge et al publiaient un article en 2012 sur l'évaluation de la douleur par le biais de l'échelle de COMFORT B au sein d'un service de réanimation pédiatrique. L'étude se déroulait sur 80 enfants bénéficiant d'une analyse de la douleur par 3 soignants expérimentés à l'utilisation de cette échelle. La douleur des enfants était évaluée durant la même période de temps, pendant une durée de 30 secondes et 2 minutes par ces 3 assessseurs. Ainsi, il était observé une valeur significativement plus faible du score de COMFORT B en cas d'évaluation de 30 secondes versus 2 minutes, avec une sensibilité de 44% versus 80% respectivement (33). Cependant, dans cette étude, ni l'âge des patients, ni le statut intubé et sédaté n'était précisé.

Malgré une valeur du score de COMFORT B faible, il est possible de déterminer un changement d'état du patient par l'analyse de la variation du score, indépendamment de sa valeur initiale. En effet, Boerlage et al., en 2014, ont tenté de déterminer la sensibilité de la variation de l'échelle du COMFORT B (34). Ainsi, chez des patients douloureux et après intervention thérapeutique (administration de sédatif



ou d'antalgiques), ils observaient une baisse de 6 points de la valeur du COMFORT B. De plus, cette variation ne semblait pas impactée par la présence ou non de sédatifs en continu. Il était donc possible de conclure à une analgésie efficace du patient par simple variation de la valeur de départ. Dans notre étude, la variation du COMFORT B était de 3 points entre la période douloureuse et les périodes sans soins, ce qui nous permet d'affirmer la survenue d'une douleur lors des soins mais probablement peu importante expliquant la faible variabilité.

Nous avons également choisi de nous intéresser aux marqueurs physiologiques tels que la fréquence respiratoire, la tension artérielle et la fréquence cardiaque. En pratique clinique, ces paramètres étaient fréquemment utilisés pour une évaluation rapide de la douleur des patients(16). Initialement, il existait l'échelle Confort pour évaluation de l'analgo-sédation des enfants intubés et sédatisés. Elle comportait des items comportementaux et les items physiologiques suivants : la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Cependant, Carnevale et al. en 2002, ont montré que la variance de cette échelle était expliquée à 97% uniquement par la variance des items comportementaux (35). Cette échelle de confort fut donc modifiée en s'affranchissant des paramètres physiologiques, permettant la création de l'échelle COMFORT B. Notre étude confirme l'absence de pertinence de ces paramètres pour l'évaluation de l'analgo-sédation, seule la fréquence cardiaque semblait varier au cours du soin. Cependant celle-ci étant influencée par de nombreux paramètres tels que la volémie du patient, la présence d'une fièvre, ou l'utilisation de certains médicaments tachycardisant, son utilisation comme marqueur spécifique de la douleur n'est pas pertinente.

## 2. Prise en charge de la douleur

Parmi les 16 patients inclus, seulement 4 ont bénéficié de bolus avant les soins. Tous ces patients recevaient une analgo-sédation en continu. Dans une étude publiée en 2019, par Baarslag et al. sur des patients hospitalisés en réanimation pédiatrique et âgés de 3 mois à 5 ans, la médiane des évènements douloureux et ou stressant était de 11 (5 – 23) évènements par jour (36). Ce chiffre était d'autant plus important chez les patients intubés sédatisés, avec une médiane de 15/jour (9 – 22) versus 6 (3 – 10) chez les patients non intubés. En outre, en 2019, Akgün et al. ont étudié le ressenti de la douleur des enfants âgés de 0 à 18 ans, intubés, ventilés et sédatisés en réanimation pédiatrique (36). Ils observaient que les soins quotidiens tels que la toilette, la mobilisation, les soins de bouche et des yeux, mais également l'aspiration trachéale ou encore le changement de pansements étaient source de douleur pour les patients, et cela malgré des antalgiques en continue. De plus les auteurs ont montré que certains gestes attendus comme douloureux ne semblaient pas aussi algiques, probablement suite à une meilleure prévention de la douleur avant les soins. Néanmoins dans cette même étude, parmi les 300 actes ou gestes douloureux recensés, seulement 6 étaient associés à un bolus antalgique ou sédatif avant la procédure. Cet article nous montre la sous-estimation de la douleur chez les patients intubés et sédatisés et l'importance d'une prévention en amont de procédure douloureuse, même en présence d'une analgo-sédation continu.

Les thérapeutiques utilisées dans notre étude étaient en accord avec les recommandations actuelles de la prise en charge de la douleur dans les services de réanimation pédiatrique (16). Cependant de nouvelles thérapeutiques sont actuellement proposées notamment en post opératoire de chirurgie cardiaque, comme la Dexmédétomidine, agoniste sélectif du récepteur alpha-2 (38). Cette molécule est

de plus en plus utilisée à visée d'épargne de benzodiazépines chez les patients ventilés et sédatisés (37). Elle possède des effets sympatholytiques, par la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses, et des effets sédatifs par la diminution de la stimulation du locus cœruleus, le principal noyau noradrénergique situé dans le tronc cérébral. Son interaction avec le SNA, pourrait donc entraîner une modification des valeurs de l'ANI. Seulement un patient de notre étude recevait ce traitement. Il serait intéressant de pouvoir étudier les effets de la Dexmédétomidine sur la variabilité du rythme cardiaque car aucune étude n'existe à ce jour chez l'enfant.

### 3. Excès de sédation.

Lors de l'analyse des résultats intermédiaires, 7 patients présentaient un COMFORT B  $\leq$  10, indiquant un excès de sédation. Ces résultats nous paraissent surprenant car les doses de Midazolam utilisées étaient en moyenne de 1,2 ( $\pm$  0,6) mcg/kg/min. Dans une revue de la littérature publiée en 2021, sur les différentes pratiques nationales et internationales de l'analgo-sédation, les doses de Midazolam utilisées étaient similaires (38). L'excès de sédation augmente la morbidité des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique. En effet, une augmentation de la durée d'intubation entraîne notamment des risques accrus de pneumopathie acquise sous ventilation surtout après 5 jours de ventilation (39). De plus il existe aussi un risque accru de syndrome confusionnel aigu et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal des sédations (40).

Le delirium ou syndrome confusionnel aigu est une entité décrite initialement chez les adultes avec des critères diagnostiques définis dans la littérature. En pédiatrie il n'existe aucune définition précise, la sémiologie étant très riche, des phases d'hyperactivité ou d'hypotonie peuvent être observées (41). De nombreux facteurs de

risque ont été identifiés, notamment l'utilisation de morphiniques et de benzodiazépines. Pour faciliter le diagnostic, une échelle est recommandée par la société européenne de soins intensifs pédiatriques et néonataux (ESPNIC) la Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD). Celle-ci est composée de 7 questions cotées de 0 à 4 (Annexe 2). Le diagnostic de délirium est posé pour un score  $\geq 9$ . Dans des travaux publiés en 2017 par Traube et al., la prévalence du delirium (défini par un CAPD score  $\geq 9$ ) chez les enfants intubés et ventilés en unité de soins intensifs était estimée à 25% (42). Ainsi, les dernières recommandations de 2022 l'ESPNIC préconisaient une évaluation quotidienne des patients sédatisés par l'échelle CAPD, avec comme sanction thérapeutique la possibilité d'utiliser des antipsychotiques atypiques (16). Notre étude nous montre l'importance de ces recommandations au vu des excès de sédation observés.

Le syndrome de sevrage apparaît en moyenne après 5 jours d'analgo-sédation, et on estime entre 10 à 34%, la prévalence de ce syndrome dans les services de réanimation pédiatrique (41). Les manifestations cliniques sont diverses et variées avec notamment des signes neurologiques (pleurs, irritabilité, agitation), digestifs (vomissements diarrhées difficultés de succion), mais aussi végétatifs, tels que la sueur, des poussées hypertensives (43). L'ensemble de ces symptômes résulte d'une activation du système adrénergique et d'une dysrégulation du SNA. L'ANI étant le reflet de la balance entre le système para  $\Sigma$  et  $\Sigma$ , il semblerait intéressant d'utiliser cet outil diagnostique afin d'évaluer sa pertinence pour le dépistage précoce de ce syndrome.

#### **IV- Limites de l'étude**

Notre étude est monocentrique et ne se déroule qu'au sein du service de réanimation pédiatrique du CHU de Lille. Cependant, il n'existe à ce jour aucune étude s'intéressant à l'utilisation de l'ANI en unité de soins intensifs pédiatriques. C'est une étude pilote dont l'objectif est de démontrer la validité de l'ANI pour évaluer la douleur. En cas de résultats concluants il sera nécessaire de réaliser une analyse multicentrique afin de généraliser l'utilisation de ce dispositif.

Les patients inclus dans notre étude étaient des enfants pré-pubères. En effet, à ce jour, les effets de la puberté sur le SNA ne sont pas élucidés. En 2019, Coupal et al. expliquaient que les dérèglements hormonaux induits par la puberté pouvaient être responsables d'une dérégulation du SNA (44). L'augmentation de la prévalence des syncopes et des hypotensions orthostatiques chez les jeunes adolescentes âgées de 11 à 15 ans pourrait être une conséquence directe de ces modifications physiologiques(44). Cependant, les mécanismes physiopathologiques ne sont à ce jour pas démontrés. Ainsi, il sera nécessaire de conduire une analyse secondaire sur les enfants pubères avant de valider l'utilisation de l'ANI dans cette population. Par ailleurs, les patients nécessitant un traitement par amines n'étaient pas inclus dans notre étude. Ces molécules ont une action directe sur les résistances vasculaires systémiques, et ont pour conséquence une augmentation de la pression artérielle. La balance entre le système  $\Sigma$  et  $\text{para}\Sigma$  est alors altérée par une interaction avec les barorécepteurs de l'arc aortique qui participent à la modulation du signal  $\text{para}\Sigma$ . Dans une étude parue en 2016 et publiée par Broucqsault et al. sur des adultes hospitalisés en réanimation, il était observé une différence significative entre les valeurs de l'ANI des patients avec et sans amines. Cependant la variation de l'ANI pendant la période douloureuse n'était pas impactée par la présence ou non de cette molécule (45). Il

serait néanmoins intéressant d'étudier secondairement l'impact des amines sur la variation de l'ANI chez nos jeunes patients. Enfin, notre population d'étude semblait peu douloureuse, avec une moyenne de COMFORT B lors des soins de 13. Cependant l'intérêt de ce nouvel outil est de permettre une analyse continue de la douleur, et ainsi d'adapter au mieux les thérapeutiques antalgiques et sédatives. Il semble donc intéressant de réaliser cette étude sur des soins courants pratiqués dans le service, tel que la toilette ou la mobilisation du patient, pour valider une utilisation quotidienne.

## CONCLUSION

Aujourd'hui la gestion de l'analgo-sédation des patients intubés et ventilés est une priorité. Un enfant bien sédaté et non algique permettra une ventilation plus efficace et mieux acceptée et ainsi faciliter la récupération. A contrario, un excès de sédation est souvent responsable d'une durée d'intubation plus longue, et d'un risque de delirium et de syndrome de sevrage. La problématique qui en résulte est donc de pouvoir estimer au mieux l'état du confort du patient afin d'adapter l'analgo-sédation. L'échelle de COMFORT B est actuellement recommandée pour cette évaluation, mais son résultat est influencé par le niveau d'expertise de l'examineur et le temps d'observation. Il paraît donc nécessaire de trouver une évaluation indépendante de ces biais, permettant une analyse plus fine et adéquate du confort de l'enfant. Les résultats intermédiaires de notre étude nous permettent de supposer que l'ANI serait un bon candidat pour évaluer la douleur du patient intubé, ventilé en réanimation pédiatrique. Cependant nous ne pouvons à ce stade de l'étude établir aucune conclusion. L'étude sera poursuivie dans le service de réanimation pédiatrique du CHU de Lille, . L'objectif sera d'étudier la corrélation entre le COMFORT B et l'ANI, et de déterminer des seuils de douleur ou d'inconfort.

# Annexe 1

## ÉCHELLE COMFORT BEHAVIOR (COMPORTEMENTALE)

Élaborée et validée pour mesurer la « détresse » et la douleur (postopératoire ou non), et la sédation chez l'enfant en réanimation (ventilé et sédaté), de la naissance à l'adolescence

Excès de sédation : 6 à 10, score normal entre 11 et 17, douleur ou inconfort possibles : 17 à 22, douleur certaine : 23 à 30

ITEM	PROPOSITIONS	DATE					HEURE				
		SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE	SCORE
<b>ÉVEIL</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Profondément endormi</li> <li>2 Légèrement endormi</li> <li>3 Somnolent</li> <li>4 Éveillé et vigilant</li> <li>5 Hyper attentif</li> </ol>										
<b>CALME OU AGITATION</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Calme</li> <li>2 Légèrement anxieux</li> <li>3 Anxieux</li> <li>4 Très anxieux</li> <li>5 Paniqué</li> </ol>										
<b>VENTILATION</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Pas de ventilation spontanée, pas de toux</li> <li>2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur</li> <li>3 Lutte contre le respirateur ou tousses occasionnelles</li> <li>4 Lutte active contre le respirateur ou tousses régulièrement</li> <li>5 S'oppose au respirateur, tousses ou suffoque</li> </ol>										
<b>MOUVEMENTS</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Absence de mouvement</li> <li>2 Mouvements légers, occasionnels</li> <li>3 Mouvements légers, fréquents</li> <li>4 Mouvements énergiques, uniquement aux extrémités</li> <li>5 Mouvements énergiques incluant le torse et la tête</li> </ol>										
<b>TONUS MUSCULAIRE</b> soulever, fléchir et étendre un membre pour l'évaluer	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire</li> <li>2 Tonus musculaire diminué</li> <li>3 Tonus musculaire normal</li> <li>4 Tonus musculaire augmenté avec flexion des doigts et des orteils</li> <li>5 Rigidité musculaire extrême avec flexion des doigts et des orteils</li> </ol>										
<b>TENSION DU VISAGE</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Muscles du visage totalement décontractés</li> <li>2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible</li> <li>3 Contracture évidente de quelques muscles du visage</li> <li>4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage</li> <li>5 Muscles du visage contracturés et grimaçants</li> </ol>										
	<b>Score total</b>										



## Annexe 2

Score CAPD

<b>RASS Score ____ (if -4 or -5 do not proceed)</b> <b>Please answer the following questions based on your interactions with the patient over the course of your shift:</b>						
	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always	Score
	4	3	2	1	0	
<b>1. Does the child make eye contact with the caregiver?</b>						
<b>2. Are the child's actions purposeful?</b>						
<b>3. Is the child aware of his/her surroundings?</b>						
<b>4. Does the child communicate needs and wants?</b>						
	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always	
	0	1	2	3	4	
<b>5. Is the child restless?</b>						
<b>6. Is the child inconsolable?</b>						
<b>7. Is the child underactive—very little movement while awake?</b>						
<b>8. Does it take the child a long time to respond to interactions?</b>						
<b>TOTAL</b>						

## REFERENCES

1. Descartes R. L'Homme. 1664.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. sept 2020;161(9):1976-82.
3. Donnadieu S. Les douleurs induites. Institut UPSA de la douleur, 2008
4. Programme national de lutte contre la douleur (2002- 2005).
5. Plan national pour l'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010).
6. Définition, composantes de la douleur. 2019. *Pediadol*. <https://pediadol.org/la-douleur-definition/>
7. Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleur, soins palliatifs et accompagnement. Medline, 2019
8. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 19 nov 1965;150(3699):971-9.
9. Calvino B, Grilo RM. Central pain control. *Joint Bone Spine*. janv 2006;73(1):10-6.
10. Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic Modulation of Spinal Nociceptive Transmission From the Medullary Raphe Nuclei in the Rat. *J Neurophysiol*. 1 août 1997;78(2):746-58.
11. LaFond CM, Hanrahan KS, Pierce NL, Perkhounkova Y, Laures EL, McCarthy AM. Pain in the Pediatric Intensive Care Unit: How and What Are We Doing? *Am J Crit Care*. juill 2019;28(4):265-73.
12. Walker T, Kudchadkar SR. Pain and Sedation Management: 2018 Update for the Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. janv 2019;20(1):54-61.
13. Bai J, Hsu L. Pain status and sedation level in Chinese children after cardiac surgery: an observational study: *Pain and sedation in children*. *J Clin Nurs*. janv 2013;22(1-2):137-47.
14. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. sept 2013;39(9):1524-34.
15. Grant MJC, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ, RESTORE Investigative Team. Prospective evaluation of sedation-related adverse events in pediatric patients ventilated for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. avr 2012;40(4):1317-23.
16. Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, Srinivasan V, Stormorken A, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill

Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility.  
*Pediatr Crit Care Med.* févr 2022;23(2):e74-110.

17. Lerebours G. Le rythme sinusal - Mécanisme et fonction. *médecine/sciences.* 1 juin 2007;23(6-7):657-62.
18. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* nov 1997;34(6):623-48.
19. Akselrod S, Gordon D, Ubel F, Shannon D, Berger A, Cohen R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 10 juill 1981;213(4504):220-2.
20. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science.* 10 juill 1981;213(4504):220-2.
21. Constant I, Nghe M-C, Boudet L, Berniere J, Schraye S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth.* mai 2006;96(5):614-9.
22. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, et al. Comparison of Surgical Stress Index-guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General Anesthesia. *Anesthesiology.* 1 mai 2010;112(5):1175-83.
23. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.
24. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia. *Anesthesiology.* 1 août 2017;127(2):272-83.
25. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput.* juin 2018;32(3):481-6.
26. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index ( $\Delta$ ANI). *J Clin Monit Comput.* déc 2016;30(6):977-84.
27. Walas W, Latka-Grot J, Maroszyńska I, Malinowska E, Rutkowska M, Piotrowski A, et al. Newborn Infant Parasympathetic Evaluation Index for the Assessment of Procedural Pain in Nonanesthetized Infants: A Multicenter Pilot Study. *Am J Perinatol.* août 2021;38(S 01):e224-30.
28. Weber F, Roeleveld HG, Geerts NJE, Warmenhoven AT, Schröder R, de Leeuw TG. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™)

- Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia-A prospective observational pilot study. *Paediatr Anaesth.* avr 2019;29(4):377-84.
29. Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A, De Jong A, Carr J, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth.* oct 2017;119(4):812-20.
  30. Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero M-J, Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin A-L, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth.* août 2018;121(2):462-8.
  31. van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: A tool for assessing pain and sedation in infants. *AJN Am J Nurs.* janv 2005;105(1):33-6.
  32. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care.* mai 2009;14(3):122-30.
  33. Boerlage AA, Ista E, de Jong M, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behavior scale: Is a shorter observation period feasible?\*. *Pediatr Crit Care Med.* mars 2012;13(2):e124-5.
  34. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment: Sensitivity to change of the COMFORT-B scale. *Eur J Pain.* avr 2015;19(4):473-9.
  35. Carnevale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit: *Pediatr Crit Care Med.* avr 2002;3(2):177-80.
  36. Baarslag MA, Jhingoeer S, Ista E, Allegaert K, Tibboel D, van Dijk M. How often do we perform painful and stressful procedures in the paediatric intensive care unit? A prospective observational study. *Aust Crit Care.* janv 2019;32(1):4-10.
  37. Daverio M, Sperotto F, Zanetto L, Coscini N, Frigo AC, Mondardini MC, et al. Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis\*. *Pediatr Crit Care Med.* juill 2020;21(7):e467-74.
  38. Egbuta C, Mason KP. Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med.* 23 avr 2021;10(9):1847.
  39. Ziegler KM, Haywood JD, Sontag MK, Mourani PM. Application of the New Centers for Disease Control and Prevention Surveillance Criteria for Ventilator-Associated Events to a Cohort of PICU Patients Identifies Different Patients Compared With the Previous Definition and Physician Diagnosis\*: *Crit Care Med.* juill 2019;47(7):e547-54.
  40. Madden K, Burns MM, Tasker RC. Differentiating Delirium From Sedative/Hypnotic-Related Iatrogenic Withdrawal Syndrome: Lack of Specificity in Pediatric Critical Care Assessment Tools. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* juin 2017;18(6):580-8.

41. Harris J, Ramelet A-S, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med.* juin 2016;42(6):972-86.
42. Traube C, Silver G, Reeder RW, Doyle H, Hegel E, Wolfe HA, et al. Pediatric Delirium in Critically-Ill Children: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Med.* avr 2017;45(4):584-90.
43. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med.* août 2007;33(8):1396-406.
44. Coupal KE, Heeney ND, Hockin BCD, Ronsley R, Armstrong K, Sanatani S, et al. Pubertal Hormonal Changes and the Autonomic Nervous System: Potential Role in Pediatric Orthostatic Intolerance. *Front Neurosci.* 12 nov 2019;13:1197.
45. Broucqsault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PloS One.* 2016;11(1):e0147720.

**AUTEUR(E) : Nom :** BARAT

**Prénom :** ALEXIS

**Date de soutenance :** 01/04/2022

**Titre de la thèse :** Évaluation de la validité de l'Analgesia Nociception Index (ANI) chez les enfants pré pubères ventilés et sédatisés en réanimation pédiatrique.

**Thèse - Médecine - Lille « 2022 »**

**Cadre de classement :** (*réanimation pédiatrique*)

**DES + FST/option :** (*pédiatrie FST cardiologie pédiatrique*)

**Mots-clés :** ANI, douleur, réanimation pédiatrique, variabilité du rythme cardiaque

**Contexte :** L'index d'analgésie-nociception (ANI) est basé sur l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque. L'échelle de COMFORT B est recommandée pour évaluer le confort des enfants intubés et sédatisés. L'objectif de cette étude était d'évaluer la validité et la performance de l'ANI en tant qu'indicateur de douleur et d'inconfort pendant les soins chez les enfants intubés et ventilés dans le service de réanimation pédiatrique.

**Méthode :** Cette étude était une étude pilote, prospective observationnelle et monocentrique menée de Juin 2021 à février 2022. Les patients inclus étaient âgés de 2 ans et non pubères, intubés ventilés et sédatisés, hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique du CHU de Lille. 3 périodes étaient définies : avant les soins (période T1), pendant les soins (période T2) et après les soins (période T3). Les valeurs des paramètres physiologiques, de l'ANI instantané (ANLi) et moyenné (ANIm), ainsi que le COMFORT B étaient comparées au cours de ces 3 périodes.

**Résultats :** 16 patients ont été inclus depuis le début de l'étude. L'âge médian était de 7 (2 – 12) ans. La fréquence cardiaque augmentait significativement entre T1 et T2 (111 vs. 129,  $p = 0,003$ ), puis diminuait significativement après les soins (129 vs. 119,  $p = 0,004$ ). La valeur médiane de l'ANIm avant (T1) et après soins (T3) était respectivement de 60 (41 - 80) et de 63 (40 - 78), sans différence significative. Il y existait une diminution significative de l'ANIm durant le soin (T2) comparativement aux périodes T1 et T3 (respectivement 41 vs. 60,  $p < 0,001$ ; 41 vs. 63,  $p = 0,001$ ). Il existait une diminution significative de l'ANLi entre T1 et T2 (50 vs. 30,  $p = 0,001$ ), et entre T2 et T3 (30 vs. 53,  $p = 0,002$ ). Il n'était pas observé de différence significative de la valeur de l'ANLi entre les périodes T1 et T3 (50 vs 53,  $p = 0,609$ ). Concernant le COMFORT B, il y avait une différence significative des valeurs maximales du COMFORT B entre les périodes T1 et T2 (11 vs. 13,  $p = 0,006$ ) ainsi que les périodes T2 et T3 (13 vs. 10,  $p = 0,03$ ).

**Conclusion :** Les résultats intermédiaires de notre étude nous permettent de supposer que l'ANI serait un bon candidat pour évaluer la douleur du patient intubé, ventilé en réanimation pédiatrique. Cette étude se poursuit actuellement afin de déterminer les valeurs seuils de l'ANI permettant de conclure à la douleur ou l'inconfort de ces patients de réanimation pédiatrique.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur François Godart

**Asseseurs :** Monsieur le Docteur Julien De jonckheere, Madame le Docteur Olivia Domanski, Madame le Docteur Marie Lampin

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Morgan Recher

