

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prémédication par CLONIDINE intranasale en chirurgie pédiatrique
programmée chez les enfants âgés de 1 à 5 ans : essai contrôlé
randomisé**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2022 à 14 heures
au Pôle Recherche
par **Antoine JELLAB**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Madame le Docteur Dina BERT

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Gaëlle DELMOTTE

Liste des abréviations

ASA	American Society of Anesthesiologists
CJP	Critère de Jugement Principal
CJS	Critères de Jugement Secondaires
MAD	Mucosal Atomisation Device
m-YPAS	Modified Yale Preoperative Anxiety Scale
NVPO	Nausées et Vomissements Post Opératoires
PHBQ	Post Hospitalisation Behavioral Questionnaire
SpO2	Saturation Pulsée en Oxygène
SSI	Sérum Salé Isotonique (NaCl 0.9%)
SSPI	Salle de Surveillance Post Interventionnelle
TCPO	Trouble du Comportement Post-Opératoire

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
I - Introduction :	2
1. Stress, métabolisme cellulaire et immunité	2
2. Conséquences du stress dans l'anesthésie	2
3. Epidémiologie de l'anxiété en anesthésie	4
4. La prémédication en anesthésie pédiatrique.....	6
a. Moyens non-pharmacologiques.....	7
b. Les moyens pharmacologiques :	12
5. Problématique.....	22
II -Matériel et Méthodes :	26
1. Design de l'étude	26
2. Objectif principal et critère de jugement principal.....	26
3. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires	27
4. Critères d'inclusion et d'exclusion	28
5. Protocole de l'étude	29
6. Dispositif	31
7. Analyse statistique	32
a. Calcul du nombre de sujets nécessaires	32
b. Méthodologie statistique	33
III- Résultats.....	35
1. Flow-Chart	35
2. Comparabilité des effectifs.....	36
3. Résultats du critère de jugement principal	36
4. Résultats des critères de jugements secondaire.....	37
IV - Discussion.....	42
1. L'objectif principal	42
2. Les objectifs secondaires.....	44
3. Les points forts et les limites de l'étude.....	46
V- Conclusion	49

VI- Bibliographie	50
VII- Annexes	58

Résumé

Introduction : La prémédication anxiolytique en anesthésie pédiatrique est essentielle puisqu'elle améliore le vécu du patient et contribue à une meilleure prise en charge médicale. Il n'existe actuellement aucun consensus relatif au choix d'une molécule. L'utilisation de CLONIDINE par voie intra-nasale versus PLACEBO n'a fait l'objet que d'une seule étude. Notre étude s'intéressait donc à la diminution de l'anxiété suite à l'administration de la CLONIDINE par voie intra-nasale lors de chirurgie.

Matériels et Méthodes : Une étude prospective, en double aveugle, en analyse per-protocole, monocentrique a été réalisée au CHU de Lille de 2019 à 2021, comparant la CLONIDINE intranasale au PLACEBO chez les enfants âgés de 1 à 5 ans lors d'une chirurgie mineure programmée. Nous étudions le score d'anxiété 30 minutes après son administration.

Résultats : Nous avons inclus 90 patients dans 2 groupes homogènes et comparables. Concernant le critère de jugement principal, dans le groupe CLONIDINE, 38 des 43 patients étaient calmes contre 28 des 43 patients du groupe contrôle. Il existe donc une différence significative entre les 2 groupes ($p=0.0216$) en faveur de la CLONIDINE. Concernant les critères de jugement secondaires, aucun résultat n'était significatif.

Discussion : L'utilisation de CLONIDINE intra-nasale versus PLACEBO dans la prémédication avant chirurgie mineure programmée chez les enfants âgés de 1 à 5 ans permet de réduire l'anxiété pré-opératoire. Cette réduction du risque d'anxiété est mesurée à 36%. Nous n'avons pas montré de différence significative la survenue de trouble anxieux à distance. Il n'a pas été retrouvé plus d'effets indésirables dans le groupe CLONIDINE par rapport au groupe PLACEBO.

Conclusion : L'utilisation de la CLONIDINE par voie intranasale est donc efficace, bien tolérée et a toute sa place dans la prémédication avant anesthésie

I - Introduction :

1. Stress, métabolisme cellulaire et immunité

Le stress entraîne des modifications hormonales¹ majeures.

Les effecteurs principaux de ce système d'alerte sont les catécholamines, le cortisol ainsi que le système nerveux autonome situé au niveau du Locus Coeruleus².

L'activation de ce système modifie l'homéostasie neuroendocrine. Cela peut aboutir à des conséquences néfastes, telles que des infections, des manifestations allergiques, l'apparition de maladies auto-immunes voire même des cancers³.

Au cours d'une intervention chirurgicale, il existe un stress variable selon le niveau d'anxiété, de la complexité du geste et des douleurs induites.

Il existe donc un intérêt à limiter au maximum ces modifications hormonales⁴, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une intervention chirurgicale programmée, afin d'éviter l'apparition de désordres biologiques et de leurs conséquences cliniques

2. Conséquences du stress dans l'anesthésie

L'anesthésie est pourvoyeuse d'un stress chez les patients, avec notamment une majoration des effets adrénérgiques et une exacerbation des modifications hormonales. Celles-ci sont néfastes à la prise en charge médicale, préopératoire – peropératoire et postopératoire.

En effet, les conséquences sont nombreuses :

- Une agitation qui rend moins efficace la pré-oxygénation lors de la phase d'induction car le masque ne peut être appliqué de manière occlusive chez un patient qui bouge. Les conséquences directes – outre l'allongement du délai d'induction - sont un risque accru de désaturation nécessitant un délai avant intubation plus court. Chez les enfants, ce délai est encore plus raccourci du fait de leurs réserves ventilatoires et de leurs tolérances à l'apnée amoindries.

- Des manifestations vagales qui provoquent des nausées et des vomissements pouvant exposer à un risque d'inhalation. Une étude⁵ met en évidence l'augmentation de la sécrétion de liquide gastrique par l'estomac chez les patients les plus stressés.

- Des modifications hémodynamiques^{6,7} avec une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et une tendance à la désaturation.

- Une augmentation des douleurs post-opératoires⁶ est objectivée par plusieurs études, chez les patients stressés, ayant pour conséquences une augmentation de la consommation des antalgiques.

- Une fréquence plus élevée des nausées et vomissements post-opératoires, associés à un mauvais vécu de la période péri-anesthésique.

- Enfin, des troubles du comportement sont décrits depuis la fin des années 1960 - à distance d'un passage au bloc opératoire^{8,9} - avec à court terme une exacerbation des douleurs et à plus long terme, une phobie des soins ou l'apparition de TCPO (Troubles du

comportement post-opératoire) se manifestant par une régression (énurésie, succion pouce, perte d'acquisitions motrices ou langagières).

Ces troubles sont d'autant plus présents chez les enfants que chez les adultes et peuvent perdurer plusieurs semaines, mois voire années.

3. Epidémiologie de l'anxiété en anesthésie

Il y existe peu de données sur la fréquence du stress en anesthésie pédiatrique.

Les chiffres sont hétérogènes^{10,11,12} mais au moins 24% des enfants présentent des modifications du comportement au troisième jour après l'induction, jusqu'à 53%. A un mois, il persiste des troubles comportementaux chez 9 à 20% des enfants et ces troubles persistent à 1 an chez 7% des jeunes patients.

Cependant, les manifestations cliniques¹³ peuvent être frustrées. On peut noter des symptômes variés tels que l'agitation, la peur, des tremblements, une sidération, un mutisme voire des tentatives d'évasion.

Les manifestations les plus fréquentes sont la peur du noir, l'apathie, la peur de la séparation, la perte de l'appétit et des manifestations régressives (énurésie, succion du pouce, pertes d'acquisitions antérieures). Cet ensemble de symptômes a été regroupé sous l'appellation TCPO (Trouble du comportement Post-Opératoire).

Des facteurs de risques préopératoires^{10,12,13,14,15} de développer une anxiété ont été identifiés par les pédopsychiatres :

- les plus jeunes, en particulier à l'âge préscolaire entre 1 et 5 ans ; en dehors des enfants de moins de 6 mois qui ne connaissent pas encore l'angoisse de la séparation
- les plus émotifs ou impulsifs,
- ceux dont les parents sont les plus stressés.
- Les enfants ayant déjà vécu une expérience négative avec le milieu médical
- Le contexte d'hospitalisation (l'hospitalisation ambulatoire est moins pourvoyeuse d'anxiété qu'un séjour prolongé)
- L'absence de prémédication pharmacologique et/ou préparation psychologique
- Le manque d'information lors de la consultation de chirurgie et d'anesthésie

La source de l'anxiété dépend de plusieurs facteurs, notamment le changement de milieu, la sensation de perte d'autonomie (lors du placement dans un lit cage), la séparation des parents ainsi que la sortie des routines habituelles et rassurantes.

Par ailleurs, ce sont ces mêmes facteurs de risques^{10,11,14} qui sont retrouvés dans l'apparition de TCPO.

Il existe un questionnaire – fiable, validé et reproductible – qui permet de dépister le TCPO et d'agir rapidement en cas de diagnostic : le PHBQ (Post Hospitalization Behavior Questionnaire, *Annexe A*). Issu de 6 études, et créé par Vernon¹⁶ dans les années 1960, ce questionnaire est constitué de 27 items regroupés en 6 catégories. (voir annexe **A**). Il permet d'évaluer les modifications comportementales du patient. Il s'agit d'une hétéro-

évaluation, par les parents, et chaque item est coté de 1 à 5 (« 1 : beaucoup moins qu'avant » ; « 5 : beaucoup plus qu'avant »). Ce questionnaire évalue les modifications des habitus post-opératoires selon plusieurs catégories de troubles :

- anxiété générale
- anxiété à la séparation
- troubles du comportement alimentaire
- troubles du sommeil
- agressivité ou désobéissance
- apathie

Afin d'éviter cet inconfort et d'améliorer la prise en charge de ces patients, la prémédication à visée anxiolytique semble nécessaire.

4. La prémédication en anesthésie pédiatrique

La prémédication en anesthésie est un sujet central et redondant : en effet elle semble apporter de multiples avantages.

L'objectif de cette prémédication est double :

- D'une part, **améliorer le vécu de l'anesthésie** par le patient et par extension, ne pas associer le séjour hospitalier à un souvenir/des émotions négatives.
- D'autre part, **améliorer la qualité médicale de l'anesthésie** avec une plus grande compliance aux soins et donc une meilleure sécurité et une optimisation de la prise en charge globale du patient.

A l'heure actuelle, les moyens de prémédications en anesthésie pédiatrique sont multiples et variés qu'ils soient médicamenteux ou non.

a. Moyens non-pharmacologiques

Les moyens sont divers et variés et très en vogue dans une démarche de prise en charge globale¹⁷.

Cela nécessite une cohésion et une complicité des parents avec l'enfant, afin que celui-ci soit préparé et conditionné de la façon la plus adaptée, ce qui n'est pas toujours le cas.

➤ *L'information et l'accompagnement*

La prise en charge non-pharmacologique passe en premier lieu par une information détaillée^{17,18} et adaptée au patient (vidéos, dessins) lors des consultations préanesthésiques et chirurgicales.

Il conviendra dès lors d'identifier les peurs des jeunes patients – pouvant être spécifiques - et d'essayer d'y remédier en expliquant et en rassurant.

L'information parentale¹⁹ est également un enjeu primordial dans la prise en charge de l'anxiété des enfants car comme décrit précédemment, le stress parental a un impact majeur sur le ressenti de l'enfant.

➤ *Le vocabulaire employé et les modalités de communication*

Le langage employé par les soignants avant – pendant et après la prise en charge au bloc opératoire a un impact majeur sur le stress du patient.

Il faut, autant que possible, être précautionneux lors du choix du vocabulaire et du lexique employé afin d'éviter toute exacerbation d'une situation vécue comme désagréable. Il s'agit de la communication verbale.

Une étude²⁰ a mis en évidence que les médecins jouaient un rôle dans la prévention et dans le contrôle du stress chez les enfants.

D'autre part, la communication non-verbale est un enjeu majeur dans la prise en charge des craintes des enfants.

Une étude¹⁷ met en évidence que la position du praticien par rapport au patient influe sur le sentiment de sécurité ou de peur de l'enfant (éviter de se mettre derrière ou dessus de l'enfant lors de l'induction, mais plutôt se placer devant ou latéralement).

Enfin, la communication para-verbale qui inclue surtout le ton employé a également sa place dans l'anxiolyse des patients.

➤ *L'hypnose et la distraction :*

Les enfants sont des sujets très intéressants pour les méthodes de distraction et d'hypnose de par leurs capacités d'imagination et d'implication supérieures à celles des adultes.

Une étude^{18,21} comparant hypnose et prémédication au MIDAZOLAM retrouvait une meilleure anxiolyse dans le groupe hypnose et également un effet bénéfique sur la survenue de troubles du comportement à courts et à long termes (TCPO).

Les techniques de distraction¹⁷ peuvent être multiples et variées, à adapter en fonction de l'âge du patient : respiration, voix, peau à peau ; allaitement, enlacement...

➤ *La réalité virtuelle*

Une étude²² a évalué l'utilisation de casques de réalité virtuelle chez les enfants lors de l'induction et ne retrouve pas d'efficacité inférieure face au MIDAZOLAM.

Un autre travail²³ retrouve une anxiété significativement inférieure chez les enfants sous réalité virtuelle.

Cela peut constituer une alternative, sans contre-indication, à l'anxiolyse médicamenteuse.

Néanmoins, cette prise en charge n'est pas adaptée à tous les enfants, en particulier aux plus jeunes.

➤ *La musique*

L'utilisation de la musique pour la prise en charge du stress des enfants est réalisée de façon courante pour réduire l'anxiété et les douleurs des enfants en post-opératoire.

Des études^{24,25} ne trouvent pas de différence significative, mais les facteurs confondants n'ont pas été pris en compte.

Compte tenu de l'effet positif pour la gestion des douleurs, de l'anxiété après ajustement et du faible coût, l'utilisation de la musique peut être une prise en charge complémentaire de l'enfant.

➤ *Les films et dessins animés*

L'utilisation de dessins animés permet de distraire l'enfant et de réduire son stress pré-opératoire.

En effet, une étude²⁶ menée chez des enfants de 3 à 7 ans mettait en évidence une réduction de l'anxiété chez les enfants qui regardaient un dessin animé sur une tablette, par rapport à ceux qui jouaient avec leur jouet préféré.

Néanmoins, si ce moyen de distraction semble avoir des effets efficaces sur la réduction de l'anxiété, il s'avère non-suffisant employé seul.

➤ *L'environnement péri-opératoire*

La présence des parents pour accompagner l'enfant au bloc opératoire est souvent proposée lors de la consultation d'anesthésie pour répondre à la demande parentale.

En effet, l'accompagnement jusqu'à l'entrée voire jusque pendant l'induction anesthésique contribue de façon variable à réduire l'anxiété de l'enfant.

Des travaux^{27,28} retrouvent une efficacité inférieure de la présence parentale à l'induction contre la prémédication seule de l'enfant concernant son anxiété.

Cela peut s'expliquer par le fait que – comme identifié précédemment – le stress parental a un impact et un rôle capital.

L'efficacité de la présence des parents dépend principalement de leur tempérament : les parents les moins stressés permettent d'avoir un meilleur vécu de la période péri-opératoire de leurs enfants que les plus angoissés.

Une étude²⁹ comparant deux groupes de parents : préparés et l'autre non-préparés pour l'accompagnement ne retrouve pas de différence entre les deux groupes.

Par ailleurs, l'environnement comprenant le calme ambiant, l'absence de bruits stressants, un décor adapté à la pédiatrie joue également un rôle dans la prise en charge des enfants.

Pour conclure, de multiples moyens non-pharmacologiques sont disponibles pour améliorer la prise en charge de l'anxiété pré-opératoire et péri-opératoire de l'enfant. Le choix d'une ou de plusieurs méthodes sera fonction des envies du patient, de son âge mais aussi des moyens mis à disposition par la structure hospitalière et de la formation du personnel.

Les principaux inconvénients de ces techniques réfèrent à la nécessité de disposer d'équipes expérimentées et d'un temps – plus ou moins important – afin de les mettre en œuvre. Par ailleurs, elles appellent à la modification du rapport à l'anesthésie générale « classique ».

Enfin, il convient d'identifier les enfants les plus stressés pour lesquels une prémédication pharmacologique complémentaire sera nécessaire¹⁷.

b. Les moyens pharmacologiques :

➤ *Le MIDAZOLAM*

Il s'agit de l'hypnotique historiquement utilisé. Il est toujours considéré comme la référence^{30,31,32} en terme de prémédication (chez l'enfant comme chez l'adulte).

Le MIDAZOLAM appartient à la famille des benzodiazépines d'action rapide et de courte durée. Il combine des effets anxiolytiques, anticonvulsivants, hypnotiques et amnésiants.

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs GABA-ergiques du système nerveux central.

Concernant la pharmacodynamie, outre les propriétés sédatives, le MIDAZOLAM est inotrope négatif et bradypnéisant de façon dose-dépendante³³. Il convient donc d'être prudent lors de son administration et de vérifier préalablement l'absence de contre-indication.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que l'utilisation de MIDAZOLAM chez l'enfant peut avoir des conséquences sur la mémorisation du séjour et, à plus long terme, sur la mémoire du patient³².

Enfin, la survenue de réactions paradoxales (agitation, désorientation, anxiété) est de l'ordre de 1,4 à 3,4 %, cédant après administration de FLUMAZENIL.

Il se présente sous différentes formes galéniques : intraveineuse, orale et rectale. Il existe des formes adaptées aux jeunes patients notamment en sirop et même sous forme de boisson lactée chocolatée.

Concernant les posologies et les délais d'action :

- Par voie intraveineuse en titration de 0,1 mg.kg⁻¹, il agit très rapidement, en 2 à 3 minutes et pour une courte durée.
- Par voie orale, à une posologie de 0,5-0,75 mg.kg⁻¹, le délai d'action est plus long (de 15 à 30 minutes) et la durée de l'effet est prolongée pour environ 60-90 minutes.

A noter que sous cette forme, le principe actif est particulièrement amer, d'où les formes décrites ci-dessus.

Sa place prépondérante dans la prémédication des enfants peut être secondaire à une campagne de promotion intense par les lobbys pharmaceutiques³³, à ses multiples formes galéniques proposées et aux connaissances solides de ce médicament grâce à son ancienneté.

➤ *La KETAMINE*

En anesthésie, la KETAMINE est devenue une des molécules les plus utilisées comme agent de sédation^{34,35}, notamment au cours des actes interventionnels douloureux grâce à ses effets hypnotiques, amnésiques et analgésiques.

Les effets hémodynamiques et respiratoires peu marqués contribuent à cette utilisation de choix.

Par ailleurs, les réflexes de protection des voies aériennes étant relativement bien conservés, la KETAMINE semble être une molécule de choix pour les procédures d'anesthésie générale chez des enfants non à jeun.

Concernant la posologie, par voie veineuse, une titration est nécessaire et débute généralement par paliers de 0,5 mg.kg⁻¹ par exemple jusqu'à une dose de 1,5 à 2 mg.kg⁻¹ sur 30 à 60 secondes.

Il n'existe que très peu de contre-indications : l'âge inférieur à 3 mois (relatif, pour les effets dépresseurs respiratoires en sédation), la schizophrénie.

Une utilisation prudente est requise en cas d'hydrocéphalie ou de malformation intra-crânienne.

Cependant, son utilisation n'est pas dénuée d'effets indésirables³⁵ :

- Des vomissements peuvent survenir chez 8 à 25 % des enfants d'âge avancé avec un pic à 12 ans, notamment en cas de co-administration avec des opioïdes.
- Le laryngospasme est décrit avec une incidence de 0,3% jusqu'à 4 % d'autant plus si d'autres facteurs de risques connus de laryngospasme sont présents (infections des voies aériennes supérieures, stress aigu)
- Une hypersalivation décrite dans 11%, qui peut être palliée grâce à l'administration d'atropine.

- Les effets psychodysléptiques ont également été rapportés chez environ 7 % des enfants après sédation par KETAMINE.

Enfin, la voie d'administration est uniquement intra-veineuse ou intra-musculaire, peu pratique pour la prémédication pédiatrique.

➤ *Le PROTOXYDE D'AZOTE*

Il s'agit d'un gaz constitué d'un mélange équimolaire d'oxygène et d'azote, très efficace pour réduire l'anxiété de l'enfant au cours de procédures anxiogènes et peu douloureuses^{36,37}.

Il agit sur l'inhibition de la transmission neuronale GABAergique-dépendante (tout comme le MIDAZOLAM). Par ailleurs, il existerait également une action inhibitrice sur les récepteurs NMDA (cible de la KETAMINE).

Concernant son mécanisme d'action, le protoxyde d'azote induit chez l'enfant un état dissociatif permettant une anxiolyse, une amnésie avec une durée de 2 à 5 minutes.

En dépit de sa facilité d'utilisation, des effets indésirables cardiovasculaires et respiratoires sont rapportés^{36,37}, y compris chez les patients sains.

Des nausées et vomissements sont fréquemment décrits, observables chez près de 10% des enfants.

Le protoxyde d'azote entraîne également une élévation de la pression intracrânienne et du débit sanguin cérébral contre-indiquant son utilisation en cas d'hypertension intracrânienne.

De manière plus rare, il majore les troubles du métabolisme de la vitamine B12 (congénitaux ou acquis).

Enfin, du fait de sa diffusion élevée, son utilisation est formellement contre-indiquée en cas de pneumo-thorax, pneumo-médiastin ou suspicion de pneumopéritoine.

➤ *Le DROPERIDOL*

Le DROPERIDOL est un neuroleptique apparenté à l'halopéridol de la classe des butyrophénones.

Historiquement utilisé pour réaliser des neuroleptanalgie, l'évolution des techniques et des connaissances en anesthésie a fait reculer son utilisation dans cette indication.

Son action est principalement liée au blocage des récepteurs dopaminergiques et à une faible action α 1-adrénolytique.

Le délai d'action est de 2 à 3 minutes après l'administration d'une dose intraveineuse unique.

Il entraîne des effets relaxants et sédatifs pouvant persister pendant 2 à 4 heures, et la diminution de la vigilance du patient peut aller jusqu'à 12 heures. Son utilisation en anesthésie-chirurgie ambulatoire est donc très restreinte.

Parmi ses effets indésirables, on peut noter des hypotensions, des réactions paradoxales à type d'anxiété ou d'agitation et dans des proportions plus faibles, l'apparition de syndromes extrapyramidaux.

L'existence d'autres propriétés, en particulier antiémétiques, lui a permis de conserver une place dans la pharmacopée anesthésique. Mais il ne garde désormais une place que pour la prévention des NVPO chez l'adulte ou l'enfant de plus de 12 mois (20 - 50 µg.kg⁻¹).

➤ *L'HYDROXYZINE*

Il s'agit d'une molécule dérivée de la pipérazine, non apparentée chimiquement aux phénothiazines et aux benzodiazépines. C'est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H₁ centraux et périphériques.

L'hydroxyzine a une indication pour la prémédication en anesthésie, chez l'enfant de plus de 3 ans.

La posologie habituelle est de 1 mg/kg.

Différentes formes galéniques sont proposées, dont celle en sirop, permettant sa prise plus facile par les jeunes patients.

Le délai avant effet maximal est de 2 heures et la demi-vie d'élimination est de 13 à 20 heures.

Outre ses propriétés sédatives, l'hydroxyzine présente également des propriétés antihistaminiques, antiarythmiques et anticholinergiques.

Cependant il existe des contre-indications, liées à ses effets anticholinergiques (glaucome par fermeture de l'angle, trouble uréthro-prostatique) ; mais aussi pour les patients souffrant de porphyrie ou ceux présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.

A noter que l'évaluation de cette molécule en qualité de prémédication est faible et les bénéfices sont à peine plus efficaces que le placebo³⁸.

De plus, contrairement aux benzodiazépines, il n'existe pas d'effet amnésiant.

➤ *La DEXMEDETOMIDINE*

Il s'agit d'une molécule plus récente dans la pharmacopée de la prémédication pédiatrique, depuis une dizaine d'années.

Elle agit sur les récepteurs adrénergiques α_2 du système nerveux central et du cœur et diminue la sécrétion de noradrénaline endogène entraînant une inhibition du système sympathique.

Sur le plan clinique, cela induit une diminution de la vigilance, de la nociception et du tonus musculaire.

Au niveau des récepteurs cardiaques, son administration induit une bradycardie par un double mécanisme d'inhibition sympathique et d'activation parasympathique pouvant être délétère pour la prise en charge anesthésique.

Une action – moindre - sur les récepteurs adrénérgiques α_1 est décrite et provoque une vasoconstriction périphérique et une hypertension. Néanmoins, ces effets sont concentration-dépendants et donc n'existent qu'en cas de bolus ou de débit de perfusion trop important.

La DEXMEDETOMIDINE est beaucoup plus spécifique des récepteurs α_2 que des α_1 contrairement à la CLONIDINE.

Il existe différentes voies d'administration : intraveineuse – orale – intranasale.

Elle se positionne comme une molécule de choix en alternative^{31,39} à l'utilisation de benzodiazépines chez l'enfant. Son utilisation permettrait une meilleure acceptation du masque à l'induction, réduirait l'agitation en salle de réveil et aurait une action sur les douleurs post-opératoires.

De plus, des études récentes^{39,40} ont montré son impact positif sur l'anxiété à la séparation des enfants, y compris après administration intra-nasale⁴⁰.

Concernant sa pharmacocinétique, le délai et la durée d'action sont relativement plus longs que les autres thérapeutiques décrites ci-dessus.

Les posologies recommandées par voie intraveineuse sont de 2 $\mu\text{g. kg}^{-1}$; contre 2 à 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ en cas d'administration intranasale ou buccale.

➤ La CLONIDINE

Tout comme la DEXMEDETOMIDINE, la CLONIDINE est également un agoniste des récepteurs α_2 adrénergiques responsable d'un rétro-contrôle négatif présynaptique au niveau du Locus Coeruleus (centre Veille-Sommeil).

En inhibant le fonctionnement de ces neurones, la CLONIDINE possède – même à faible posologie -un effet sédatif.

De plus, comme décrit précédemment, cette zone cérébrale a un rôle majeur concernant le stress hormonal généré par un acte chirurgical².

Outre ses propriétés sédatives, d'autres effets représentent des arguments de choix quant à son utilisation pour la prémédication :

- Réduction de la concentration d'Halogénés per-opératoire nécessaires pour obtenir une concentration alvéolaire minimale identique, que ce soit chez les patients intubés⁴¹ ou ventilés par un masque laryngé⁴².

Cela est particulièrement intéressant en pédiatrie où la majorité des inductions sont inhalatoires améliorant ainsi les conditions pour l'intubation du patient.

- Amélioration de l'analgésie post-opératoire :

En effet, les propriétés analgésiques de la CLONIDINE s'expliquent par plusieurs mécanismes.

D'une part, *via* ses récepteurs α_2 , elle agit sur le système nerveux sympathique en exerçant un rétro-contrôle négatif cérébral et donc inhibe la sécrétion des catécholamines endogènes qui potentialisent la nociception.

D'autre part, la CLONIDINE a une affinité pour les récepteurs de la Noradrénaline endogène et se fixe sur ceux-ci au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, empêchant la transmission de la douleur.

Enfin, en induisant une hyperpolarisation des neurones de la Wide Dynamic Range (WDR), la CLONIDINE atténue les signaux nociceptifs et sensitifs transmis par les fibres A δ et C provenant de la périphérie.

Ces propriétés antalgiques contribuent à réaliser une épargne morphinique⁴³ intéressante pour la prise en charge des patients, d'autant plus lorsqu'il s'agit de chirurgie ambulatoire.

Une autre étude⁴⁴ retrouve même un effet similaire entre l'administration per-os de CLONIDINE et son administration en qualité d'adjuvant pour la réalisation d'une anesthésie loco-régionale. Or, contrairement à l'utilisation localisée, l'administration centrale présente l'ensemble des autres intérêts précédemment décrits.

- Une diminution des nausées et vomissements post-opératoires est constatée de façon récurrente lors de la prémédication par CLONIDINE^{33 45 46 47}.

Une étude retrouve l'absence de nausées ou de vomissements chez plus de 75 % des patients ayant reçu cette prémédication contre 23% pour ceux ayant reçu un placebo.

- La réduction de la survenue de Troubles du comportement post-opératoires est retrouvée de façon significative dans plusieurs études³³. Cela présente un autre intérêt pour l'utilisation de cette molécule car ce syndrome est très fréquent dans la population pédiatrique et il est probablement sous-estimé.

Les voies d'administrations de référence sont la voie intraveineuse (meilleure biodisponibilité) avec une posologie cible de $1\mu/\text{kg}$ en prémédication et les voies orale ou nasale (plus facilement réalisable en pédiatrie) avec une posologie retenue de $4\mu/\text{kg}$ ⁴⁸.

Le métabolisme de la CLONIDINE est hépatique et son élimination est rénale (demi-vie comprise entre 5 et 25 heures).

Le pic d'action varie selon la voie d'administration⁴⁹ : 38 minutes pour la voie orale, 47 minutes pour la voie nasale

Les effets indésirables sont directement liés à son action antagoniste du système sympathique, entraînant alors une bradycardie et une hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus hémodynamique en cas d'injection rapide ou trop importante.

Cependant, ces effets ne sont pas rapportés aux posologies utilisées en pratique courante⁵⁰.

Une autre étude⁵¹ décrit l'absence d'effet hypotenseur ou bradycardisant chez les enfants pour une posologie inférieure à $10\mu\text{g.kg}^{-1}$, bien plus que les $4\mu\text{g.kg}^{-1}$ utilisés pour la prémédication.

5. Problématique

Il existe de multiples moyens médicamenteux et non-médicamenteux, permettant d'améliorer le vécu péri-opératoire du jeune patient et d'optimiser la prise en charge anesthésique, mais aucun d'entre eux ne fait l'objet d'un consensus.

La prise en charge non-médicamenteuse nécessite du temps, des moyens et/ou des professionnels formés aux techniques de distractions ;

La prise en charge pharmacologique est vaste et la molécule parfaite n'existe pas.

Le choix d'un moyen médicamenteux résulte de la combinaison de paramètres semblant la plus adaptée pour l'anesthésie.

Il faut que le mécanisme d'action soit connu, que les bénéfices cliniques attendus soient supérieurs aux risques liés à son utilisation, que la voie d'administration soit acceptée par les enfants et que les effets systémiques ne contre-indiquent pas un séjour ambulatoire.

Notre étude s'intéresse à la prémédication par CLONIDINE car comme décrit précédemment, cette molécule est connue depuis un demi-siècle, son mécanisme d'action et son utilisation sont maîtrisés et sa pharmacocinétique est adaptée à la prémédication ambulatoire anesthésique, y compris dans la population pédiatrique.

De nombreux travaux retrouvent une meilleure anxiolyse procurée par la CLONIDINE en comparaison au MIDAZOLAM^{30,31,32,45} et le fait que cette molécule ait d'autres propriétés (son caractère synergique avec les agents anesthésiques, une réduction des nausées et vomissements post-opératoires et des douleurs) rend son choix plus intéressant en tant que prémédication et même d'adjuvant à l'anesthésie générale.

De plus, l'absence d'effets dépresseurs respiratoires est intéressante car cela permet de garantir une meilleure sécurité anesthésique.

Par ailleurs, cette molécule limite l'hyperglycémie induite par le stress chirurgical (via l'inhibition des modifications de l'homéostasie hormonale) et donc contribue à contrôler la réponse systémique à l'agression opératoire.

Le fait que la CLONIDINE soit sous-utilisée malgré le nombre d'études sur la population adulte et pédiatrique serait en partie dû au manque d'effort marketing de l'industrie pharmaceutique³³ avec notamment l'absence de conditionnement prêt à être utilisé (ampoule uniquement).

Concernant la voie d'administration choisie pour notre étude, la voie intra-nasale (transmuqueuse) semble intéressante pour les populations pédiatriques.

En effet, elle permet d'assurer l'administration par un atomiseur - MAD NASAL de l'entreprise Teleflex – en une fois sans prendre le risque que l'enfant n'assimile pas la prémédication (absence de déglutition pour la voie orale), ni imposer la pose de perfusion qui ne ferait que générer du stress supplémentaire.

De plus, elle semble moins désagréable pour le jeune patient (pas d'amertume, et plus facile à administrer en cas de non-compliance aux soins).

Sur le plan pharmacocinétique, la voie intra-nasale est intéressante car elle améliorerait la biodisponibilité du médicament en évitant l'effet de premier passage hépatique.

Bien que les études soient contradictoires^{49,52,53,54} le pic d'efficacité par voie intra-nasale est obtenu sensiblement dans les mêmes délais que par voie orale (47 minutes versus 38 minutes), ne compromettant pas l'organisation du bloc opératoire.

Concernant la pharmacodynamie, une étude⁴⁹ ne retrouve pas de différence en terme d'efficacité sur les propriétés sédatives de la CLONIDINE entre une administration orale et une administration nasale.

Notre étude, étude CLONIPREM, cherche à mettre en évidence la supériorité d'une prémédication par CLONIDINE intra-nasale versus placebo sur l'anxiolyse en chirurgie pédiatrique.

Nous rechercherons s'il existe une intolérance à l'administration intranasale de CLONIDINE ; la présence ou non de bradycardie – bradypnée – désaturation peropératoire et lors du séjour en salle de réveil ; une modification du délai entre l'arrêt des agents halogénés et l'extubation ; l'existence de nausées-vomissements et la nécessité d'administration d'antalgiques en salle de réveil.

La modification du comportement de l'enfant le lendemain et après une semaine sera également recherchée ; ainsi que l'absence d'effet indésirable.

II -Matériel et Méthodes :

1. Design de l'étude

Le design de l'étude a été établi par les Docteurs BERT et DELMOTTE, en collaboration avec les équipes de statisticiens du CHRU de Lille⁵⁵.

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée dans le service de chirurgie pédiatrique et infantile du centre hospitalier régional universitaire de Lille, à l'hôpital Jeanne de Flandre.

Les inclusions ont eu lieu sur une période de 2 ans, de 2019 à 2021.

La population est randomisée par un logiciel dans deux groupes : un groupe expérimental et groupe contrôle.

Le groupe contrôle est un groupe recevant un placebo (sérum salé isotonique) devant l'absence de recommandation ou de consensus dans la littérature et dans la pratique courante.

2. Objectif principal et critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité d'une prémédication par CLONIDINE intra-nasale contre Placebo sur l'anxiolyse des enfants.

Le critère de jugement principal est le score d'anxiété – mesuré de 1 à 4 (1 : Enfant très anxieux, pleure – 2 : Enfant anxieux – 3 : Enfant calme, non coopérant – 4 : Enfant calme et coopérant) lors de la séparation avec les parents.

Un score de 3 ou 4 définit un enfant calme et anxiolysé.

La séparation avait lieu 30 minutes après administration du médicament ou du placebo. Elle s'effectuait en chambre car, comme décrit précédemment, la présence parentale au bloc opératoire peut avoir des conséquences négatives sur le stress de l'enfant et pourrait alors constituer un biais de confusion.

La réalisation du score était faite par un infirmier du service ou par un médecin anesthésiste.

3. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer l'efficacité de l'administration intranasale de CLONIDINE sur l'anxiolyse :

- Au moment de l'induction (acceptation ou non du masque)
- Lors du réveil, 15 min après l'extubation (existence ou non d'agitation post-opératoire)

Les autres objectifs sont de vérifier l'absence d'effets indésirables liés à l'utilisation de cette prémédication, l'acceptabilité de la voie intranasale, l'existence d'un allongement du délai entre l'arrêt du sévoflurane et l'extubation, la consommation en antalgiques post opératoire et les troubles du comportement post opératoire. Nous vérifierons également l'absence d'effet indésirable lié à l'utilisation de la CLONIDINE.

Les critères de jugement secondaires cliniques étaient donc :

- l'intolérance lors de l'administration
- l'acceptation du masque à l'induction
- la survenue de bradycardie et de désaturation (définie par une saturation pulsée inférieure à 94 pourcents) à l'induction et en salle de réveil

- le score d'anxiolyse 15 minutes après extubation et lors de la sortie de salle de réveil, recueillis par un médecin anesthésiste, un infirmier anesthésiste ou un infirmier de salle de réveil
- la nécessité d'administration d'autres antalgiques que le Paracétamol,
- la présence d'effet indésirable (le lendemain et au septième jour) et la survenue de trouble du comportement post-opératoire (avec le score PHBQ) lors d'un appel téléphonique à l'un des deux parents le lendemain(J1) et une semaine après l'intervention (J7).

Le recueil des critères de jugement secondaires était réalisé au bloc opératoire par un infirmier anesthésiste ou un médecin anesthésiste ; en salle de réveil par un infirmier de salle de réveil. L'appel téléphonique était réalisé le lendemain et au septième jour par un médecin anesthésiste.

4. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients éligibles au protocole CLONIPREM étaient âgés de 1 à 5 ans révolus et devaient peser entre 10 et 25 kilogrammes.

L'intervention devait être programmée et nécessairement justifier l'utilisation d'un dispositif pour le support ventilatoire (masque laryngé ou sonde d'intubation oro-trachéale).

L'induction ne pouvait être par voie intraveineuse.

Les enfants ne devaient pas présenter de comorbidité majeure avec un score maximum ASA de 2 et ne pouvaient pas présenter de contre-indication à l'utilisation de CLONIDINE (antécédents de cardiopathie, troubles de la conduction cardiaque, hypotension, retard mental, hypersensibilité).

Les critères de non-inclusion, outre une inclusion pré-existante dans une autre étude interventionnelle, étaient la réalisation d'une anesthésie loco-régionale par la CLONIDINE en adjuvant, la présence d'un syndrome infectieux récent ou d'un encombrement nasal rendant l'administration et l'absorption compromises.

Pour l'ensemble des inclusions, un consentement éclairé de chacun des titulaires de l'autorité parentale - ainsi que de l'enfant lorsque cela était possible – était obtenu.

5. Protocole de l'étude

Après avoir vérifié que l'ensemble des critères d'inclusion étaient remplis et s'être assuré de l'absence de critère de non-inclusion, chaque patient a été randomisé en aveugle via un logiciel (sur ECRF) dans l'un des deux groupes (Interventionnel : recevant la CLONIDINE ; Contrôle : recevant le placebo).

La préparation du dispositif d'administration était réalisée dans un service indépendant par une infirmière.

Pour le groupe interventionnel, la posologie de CLONIDINE utilisée était la posologie standard pour la prémédication pédiatrique par voie intra-veineuse ou orale : 4 µg/kg de poids réel de l'enfant, en accord avec la littérature^{41,42,43,48}.

Une fois la CLONIDINE ou le Placebo prélevé, le volume total de la préparation était ramené à 1 mL en complétant par du sérum salé isotonique. Le placebo était donc constitué de 1 mL de SSI.

A noter qu'il n'existe pas de différence macroscopique entre les dispositifs contenant le médicament et ceux contenant le placebo, la CLONIDINE étant incolore.

Le groupe contrôle recevait du sérum salé isotonique, devant l'absence de recommandation ou de consensus dans la littérature et dans la pratique courante concernant la prémédication en anesthésie pédiatrique.

L'administration de l'une ou l'autre des solutions était réalisée sous surveillance scopée (mesure de la pression artérielle, des fréquences cardiaques et respiratoires, la saturation de pouls en oxygène) par l'infirmière en charge de l'enfant, en aveugle.

Les différents temps de l'étude sont décrits dans la *figure 1*.

<i>Temps</i>	<u>Données recueillies</u>	<u>Intervenants</u>
<i>T0 – Administration Prémédication</i>	Constantes Tolérance de l'administration Score d'anxiolyse	Infirmière du service
<i>T1 -Après 30 minutes</i>	Score d'anxiolyse (CJP)	Infirmière du service Médecin anesthésiste
<i>T2 – Induction et anesthésie</i>	Constantes Score d'anxiolyse Acceptation du masque Délai entre arrêt du Sévoflurane et extubation	Infirmier Anesthésiste Médecin Anesthésiste

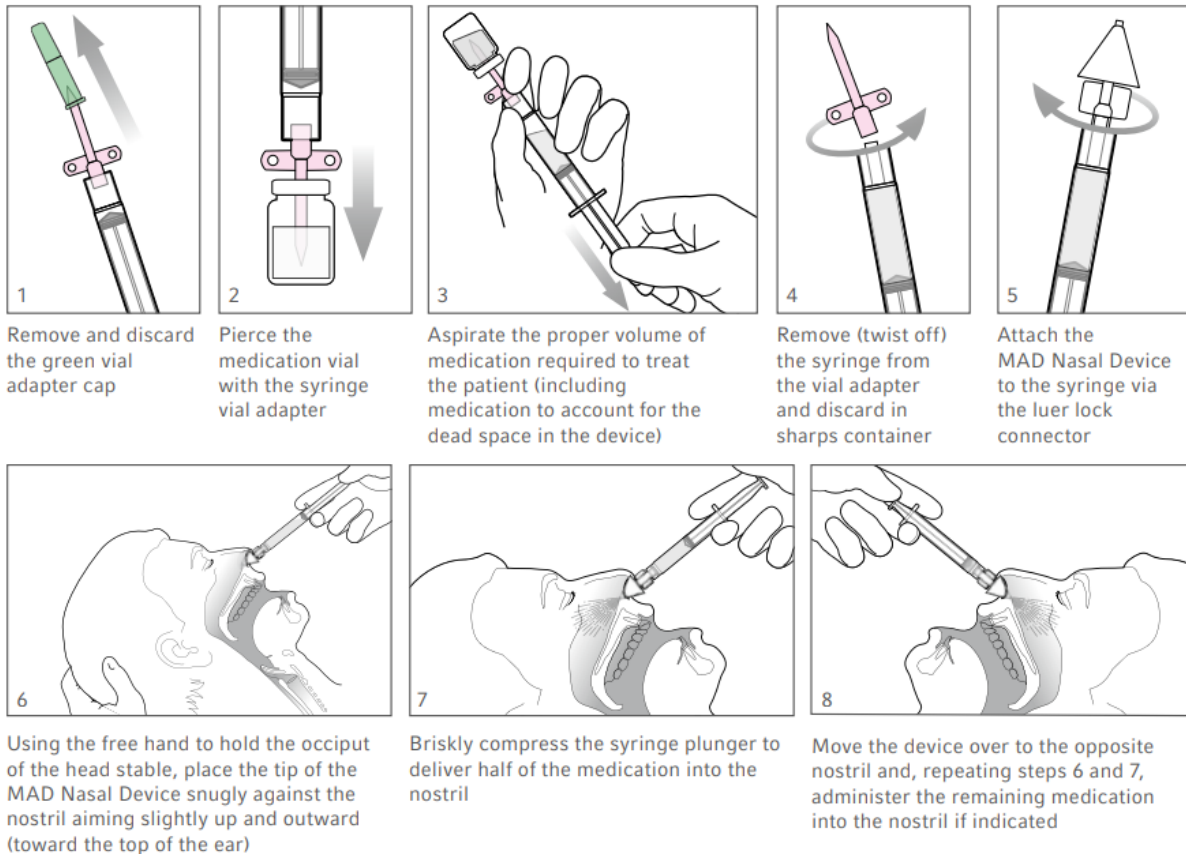
<i>T3 – 15 minutes après extubation</i>	Score d'anxiolyse Score d'agitation Nécessité d'antalgiques	Infirmier Anesthésiste Infirmier de salle de réveil Médecin Anesthésiste
<i>T4 -Sortie de salle de réveil</i>	Score d'anxiolyse	Infirmier de salle de réveil
<i>T5 – Le lendemain (J1)</i>	Score PHBQ J1 Recherche d'effet indésirable	Médecin anesthésiste
<i>T6 – A 1 semaine</i>	Score PHBQ J1 Recherche d'effet indésirable	Médecin Anesthésiste

Figure 1 : Les différents temps de l'étude

6. Dispositif

Pour chacun des groupes (placebo et CLONIDINE), le même dispositif d'administration était utilisé afin de ne pas rompre l'aveugle.

Le dispositif MAD-NASAL de Téléflex est un constitué d'une seringue à piston, dont l'embout est un cône de mousse permettant – lors de la pression sur la seringue – d'aérosoliser la solution en gouttelettes de 30 à 100 µm qui seront absorbées par la muqueuse nasale de l'enfant.



7. Analyse statistique

a. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le taux d'anxiolyse dans le groupe contrôle pouvant être estimé à 10% à 30 minutes⁵⁴ après administration de la prémédication, le nombre de sujets nécessaires était de 80 patients 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%.

Initialement, 150 patients devaient être inclus afin de limiter les pertes de recrutement. Cependant, devant le faible effectif de perdus de vues constaté lors de la

première partie de l'étude, le nombre total de patients à inclure a été réduit à 90 patients, en accord avec l'équipe de recherche et l'équipe statistique.

b. Méthodologie statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure) et conduites à la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Aucune analyse intermédiaire n'a été réalisée.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites pour chacun des deux bras de l'étude.

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives sont 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 a été testée par un test de Shapiro-Wilk.

➤ *Analyse du critère de jugement principal*

Le taux d'anxiolyse dans les deux bras de l'étude est 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 est estimée par la différence des taux absolus et relatifs avec leur intervalle de confiance respectif à 95%. L'analyse est réalisée en per-protocole.

➤ *Analyse des critères de jugement secondaires*

Concernant les objectifs secondaires : les critères secondaires qualitatifs sont analysés avec la méthode décrite pour l'analyse de l'objectif principal tandis que les critères secondaires continus sont 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.

III- Résultats

1. Flow-Chart

Au total, 90 patients ont été inclus et randomisés. Seuls 4 patients (2 par groupe) n'ont pas pu être analysés (1 refus d'administration, 3 perdus de vue).

Chaque groupe comporte 43 patients soit 86 patients au total. (Tableau 1)

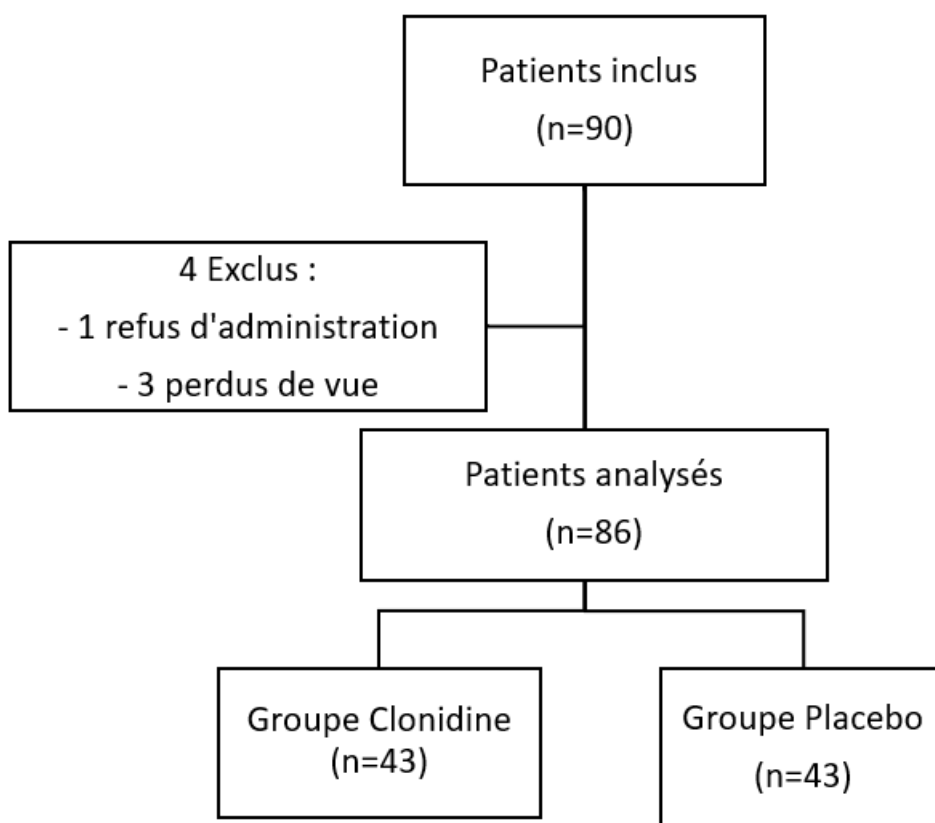


Tableau 1 : Flow chart

2. Comparabilité des effectifs

Les deux groupes étaient comparables en terme d'effectifs, d'âge et de sexe.

(Tableau 2)

Variable	CLONIDINE, Placebo, N	
	N = 45 ¹	= 45 ¹
Age		
1	16 (36%)	15 (33%)
2	7 (16%)	6 (13%)
3	8 (18%)	11 (24%)
4	7 (16%)	8 (18%)
5	7 (16%)	5 (11%)
Sexe		
<i>Masculin</i>	28 (62%)	26 (58%)
¹ n (%)		

Tableau 2 : Comparaison selon l'âge et le sexe des 2 groupes

3. Résultats du critère de jugement principal

On constate que dans le groupe CLONIDINE, 38 des 43 patients étaient calmes contre 28 des 43 patients du groupe contrôle. Il existe donc une différence significative entre les 2 groupes ($p=0.0216$) en faveur de la CLONIDINE. (Tableau 3)

	CLONIDINE, Placebo, N		Effect size		
	N = 45 ¹	= 45 ¹	Rates difference [95%CI]	Relative risk [95%CI] ²	p ³
Anxiolyse	38/43(88%)	28/43(65%)	23% [3.8%;43%]	1.36 [1.06;1.73]	0,0216

¹no./total no.(%)

²Relative risk [95% confidence interval]

³Chi-square test

Tableau 3 : Résultats du critère du jugement principal

4. Résultats des critères de jugements secondaire

Aucune différence entre les deux groupes n'a pu être observée concernant les critères de jugement secondaires (Tableau 4)

L'intolérance de l'administration de la prémédication était de 46% dans le groupe CLONIDINE et de 57% dans le groupe placebo.

L'induction inhalatoire était acceptée par 63% du groupe interventionnel et 57% du groupe contrôle.

Deux patients du groupe CLONIDINE ont présenté un épisode de bradycardie pendant l'intervention contre quatre pour le groupe placebo.

Un patient du groupe CLONIDINE a présenté une bradycardie en salle de réveil.

Un seul épisode de désaturation a été constaté dans l'étude, chez un patient du groupe CLONIDINE.

Les délais moyens entre l'arrêt des agents halogénés et l'extubation étaient respectivement de 10 minutes dans le groupe CLONIDINE et de 8 minutes dans le groupe Placebo.

Aucune bradypnée post-extubation n'était constatée dans chacun des deux groupes.

Les scores d'anxiolyse 15 minutes après extubation et lors de la sortie de salle de réveil étaient identiques dans les deux groupes.

Les WatchaScale – témoignant d'agitation en salle de réveil – étaient positifs chez 11 patients du groupe CLONIDINE et 10 patients du groupe contrôle.

Deux patients du groupe CLONIDINE ont présenté des épisodes de nausées et vomissements post-opératoires.

Il n'a pas été montré de différence concernant la survenue de trouble du comportement post-opératoire – évalué par le score PHBQ – avec une moyenne à 78 pour les deux groupes, le lendemain et une semaine après l'intervention.

Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable post-opératoire (*tableau 4*).

Variable	CLONIDINE, N = 45 ¹	Placebo, N = 45 ¹	Effect size [95% CI] ²	p ³
Intolérance de l'administration	19/41(46%)	24/42(57%)	0.81 [0.53;1.24]	0,3248
Acceptation du masque à l'induction	27/43(63%)	24/42(57%)	1.10 [0.78;1.56]	0,5951
Episode de bradycardie durant l'intervention	2/43(4.7%)	4/42(9.5%)	NA	NA
SpO2 afin 94 pourcent	1/43(2.3%)	0/42(0%)	NA	NA
Délai entre arrêt du sévoflurane et extubation			0.06 [- 0.35;0.47]	0,7323
<i>N</i>	42	39		
<i>Median (IQR)</i>	10.0 (5.2, 11.0)	8.0 (5.0, 13.5)		
Watcha scale	11/43(26%)	10/42(24%)	1.07 [0.51;2.26]	0,8498
Anxiolyse 15 min après extubation	35/43(81%)	33/41(80%)	1.01 [0.82;1.24]	0,9157
Anxiolyse à la sortie de SSPI	39/42(93%)	36/42(86%)	1.08 [0.93;1.26]	0,4827
Bradycardie	1/43(2.3%)	0/42(0%)	NA	NA
Nausées et vomissements	2/43(4.7%)	0/42(0%)	NA	NA
SpO2 inf 94 pourcent	0/43(0%)	0/42(0%)	NA	NA
Bradypnée	0/43(0%)	0/42(0%)	NA	NA

Médicaments antalgiques SSPI	6/43(14%)	9/42(21%)	0.65 [0.25;1.67]	0,3661
Administration antalgiques autres que paracétamol J1	3/43(7.0%)	2/43(4.7%)	NA	NA
Administration antalgiques autres que paracétamol J7	0/43(0%)	0/43(0%)	NA	NA
Score PHBQ à J1			0.25 [- 0.17;0.66]	0,2148
<i>N</i>	43	43		
	78.00	78.00		
<i>Median (IQR)</i>	(78.00, 78.00)	(78.00, 79.00)		
Score PHBQ à J7			-0.10 [- 0.51;0.31]	0,5941
<i>N</i>	43	43		
	78.00	78.00		
<i>Median (IQR)</i>	(78.00, 79.00)	(78.00, 79.50)		
Présence d'effet indésirable post-op (J1)	0/43(0%)	0/43(0%)	NA	NA
Présence d'effet indésirable post-op (J7)	0/43(4.7%)	0/43(0%)	NA	NA

¹no./total no.(%)

²Relative risk [95% confidence interval] for categorical variables; Standardized mean difference [95% confidence interval] for quantitative variables

³Chi-square test; Exact Fisher test; Wilcoxon rank sum test

NA: not applicable. In case of low frequencies ($n < 10$), no statistical test were computed.

Tableau 4 : résultats des critères de jugement secondaires

IV - Discussion

1. L'objectif principal

Notre étude a donc inclus 90 patients de mars 2019 à décembre 2021. La répartition entre les 2 groupes était homogène concernant le nombre, l'âge et le sexe.

Concernant notre critère de jugement principal, 88% des patients recevant de la CLONIDINE n'étaient pas anxieux contre 65% des patients du groupe Placebo (anxiété définie par un score d'anxiolyse côté à 1 ou 2).

L'administration de CLONIDINE par voie intranasale en chirurgie pédiatrique programmée chez les patients âgés de 1 à 5 ans permet donc de réduire significativement l'anxiété lors de la séparation avec les parents. Il existe une diminution du risque d'anxiété de 36% dans ce groupe.

Comme décrit précédemment, la prémédication de la population pédiatrique a un intérêt clinique majeur. D'une part, elle permet d'améliorer l'acceptabilité du masque pour l'induction inhalatoire et diminue la posologie des agents anesthésiques^{7,41,42}, assurant donc plus de sécurité sur le plan anesthésique. D'autre part, via ses propriétés anxiolytiques, elle contribue à améliorer le vécu du séjour hospitalier par les enfants et à prévenir la survenue de troubles du comportement post-opératoire^{39,56}. Enfin, une diminution des douleurs induites par le stress chirurgical^{31,39} a également déjà été démontré dans la population pédiatrique.

Dans notre étude, le choix de la CLONIDINE reposait donc sur différents arguments :

En effet, dans la littérature, elle est bien tolérée avec une sécurité d'utilisation et possède de bonnes propriétés anxiolytiques. Une diminution de la posologie des agents halogénés^{41,42} a été mise en évidence lors de l'adjonction de CLONIDINE dans le protocole anesthésique. De plus, elle réduit le risque de nausées-vomissements post-opératoires^{33,45,46,47,57}.

Notre étude a permis de confirmer ces propriétés anxiolytiques dans la population pédiatrique pour des chirurgies mineures programmées. Elle représente donc un intérêt pour le patient, pouvant aboutir à une modification des pratiques courantes.

Plusieurs traitements existent dans la prémédication. Or, dans notre étude, la comparaison s'effectue par rapport à un placebo. Nous avons fait ce choix car il n'existe pas de molécules de référence. Nous ne pouvons donc pas conclure à une supériorité de la CLONIDINE face à une autre molécule déjà utilisée en pratique.

Plusieurs études comparant la prémédication par CLONIDINE ou MIDAZOLAM par voie orale retrouvaient une supériorité de la CLONIDINE^{32,45,46}.

Une récente méta-analyse³⁹ retrouvait un bénéfice en faveur de la DEXMEDETOMIDINE lors de la séparation avec les parents, pour l'acceptation du masque, pour l'analgésie et la survenue d'agitation au réveil par rapport au MIDAZOLAM. La CLONIDINE et la DEXMEDETOMIDINE sont des molécules appartenant à la même classe pharmacologique (agonistes α 1 et 2).

Une étude comparant la CLONIDINE à la DEXMEDETOMIDINE pourrait être intéressante à mener afin de choisir l'une ou l'autre des molécules.

Par ailleurs, notre étude s'intéressait à l'administration intranasale. En effet, la prise per os expose au risque du refus par l'enfant, et principalement si le goût du traitement est désagréable. La voie nasale a l'avantage d'une facilité d'administration et également d'une sécurité d'emploi en limitant les tentatives d'administration répétées en cas de refus.

Une étude⁴⁹ comparant la CLONIDINE intranasale versus la CLONIDINE per-os ne retrouvait pas de différence significative sur les effets cliniques et les bénéfices attendus entre ces deux voies d'administration. A noter tout de même que près de la moitié des enfants de l'étude n'ont pas apprécié l'utilisation du dispositif intra-nasal.

Une seule étude⁵⁴ comparait l'administration de CLONIDINE intra-nasale versus PLACEBO chez les jeunes enfants et ne retrouvait pas de différence concernant l'anxiolyse des patients. Cependant cette étude utilisait un pulvérisateur nasal (dispositif vaporisant des gouttelettes de tailles plus importantes, pouvant modifier l'absorption du principe actif à travers la muqueuse nasale) et l'échelle de sédation utilisée était une échelle de Ramsay modifiée (avec des niveaux de sédation recherchés plus profonds).

2. Les objectifs secondaires

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les critères de jugement secondaires. Contre placebo, la CLONIDINE ne semble pas apporter plus d'effets indésirables :

- Tout d'abord, il n'a pas été montré de manière significative une intolérance à l'administration intranasale de la CLONIDINE (à savoir rejet, refus de l'enfant, dégoût, nausées/vomissement). Cette voie d'administration semble donc bien acceptable par les jeunes patients.

- Il ne semble pas y avoir plus d'effets indésirables (particulièrement bradycardie et bradypnée). Il semble donc que cette molécule utilisée en intra-nasale présente une sécurité d'utilisation et peut être proposée sans exposer le patient à des risques particuliers. Ces résultats sont concordants avec d'autres études menées sur la tolérance hémodynamique^{50,51} de la CLONIDINE chez l'enfant (jusqu'à 10µg/kg, soit 2.5 fois plus que la posologie retenue dans notre étude).
- Aucun enfant n'a présenté d'effet indésirable grave et le caractère ambulatoire du séjour n'a été remis en cause pour aucun des patients.

L'utilisation de CLONIDINE en prémédication ne semble donc pas impacter la stratégie de prise en charge en ambulatoire d'un acte chirurgical.

Concernant les critères de jugement secondaires évaluant les bénéfices de la CLONIDINE par voie intra nasale contre placebo, il n'y a pas de différence significative mise en évidence :

- Seuls 2 patients (du groupe CLONIDINE) ont présenté des nausées et vomissements post-opératoires. L'absence de différence significative peut s'expliquer par le caractère mineur de la chirurgie (moins pourvoyeuse de douleurs) ainsi qu'une anesthésie de plus courte durée.
- Concernant l'évaluation de l'anxiété dans les jours suivants l'intervention, il n'y a pas non plus eu de différence significative. On ne peut donc pas conclure à un intérêt de ce traitement dans la prévention du TCPO. L'absence de différence sur la survenue de TCPO est également constatée dans la littérature. Une récente étude parue en février 2022, comparait la survenue de TCPO chez les jeunes enfants après une prémédication à la CLONIDINE ou au MIDAZOLAM et ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes. Une hypothèse pouvant

expliquer l'absence de différence significative sur la survenue de TCPO est le délai – court (maximum 7 jours) – qui a été choisi pour réaliser le questionnaire téléphonique. Cependant ce délai est le délai classiquement choisi pour réaliser le score PHBQ¹⁶.

L'absence de significativité dans nos critères de jugement secondaires peut être liée au manque de puissance de l'étude et une étude avec un nombre de sujets plus important pourrait apporter des informations complémentaires.

3. Les points forts et les limites de l'étude

Les principaux points forts de notre étude sont liés au design de l'étude. En effet, celle-ci a été menée de manière prospective, en double aveugle, avec un effectif important de patients.

De plus, il s'agit d'une étude originale puisqu'elle est la première à évaluer la CLONIDINE en intra-nasal – administrée avec un dispositif conçu pour créer de fines gouttelettes et favoriser l'absorption transmuqueuse - contre placebo pour la prémédication en anesthésie pédiatrique.

Afin de limiter les biais de confusion, la séparation avec les parents se faisait dans la chambre pour limiter le stress lié à la présence de parents en salle^{27,28} lors de l'induction anesthésique.

Au cours de l'étude, il n'y a eu que 4 patients non analysés (1 qui n'a pas pu bénéficier de la prémédication devant son refus et 3 perdus de vue), limitant le biais d'attrition.

Cependant, il existe plusieurs limites dans ce travail de recherche :

- Tout d'abord, le critère de jugement principal est obtenu à partir d'un questionnaire subjectif évalué par un tiers. L'hétéroévaluation est donc soumise à des interprétations qui varient en fonction de l'expérience, de l'émotion et de la sensibilité de l'évaluateur. Pour un même enfant, une évaluation de son comportement à la séparation peut donc être évalué de manière variable d'un observateur à l'autre. Cela peut aboutir à un biais d'évaluation, sous-estimant ou renforçant l'effet recherché. Celui-ci est néanmoins limité par le double aveugle.
- Par ailleurs, le score d'anxiolyse utilisé n'est pas un score reconnu et n'a jamais été utilisé dans la littérature. Néanmoins il s'agit d'un score simple d'utilisation et facilement reproductible.

La méthode de référence est le score m-YPas (*Annexe B*), validé dans le dépistage des troubles anxieux chez les enfants, âgés de 5 ans et plus, lors de l'entrée au bloc opératoire. De plus, celui-ci était difficilement réalisable car il nécessitait 3 évaluateurs - dont un psychologue - et comportait 21 items.

- Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée uniquement sur des patients opérés au CHRU de Lille. Cela peut être induire un biais de confusion lié d'une part à la population étudiée et d'autre part à la gestion des patients en anesthésie et chirurgie pédiatrique dans un centre expert. Bien que l'étude ne concerne que la chirurgie mineure programmée, les patients opérés dans les CHRU ont en général plus d'antécédents médico-chirurgicaux que ceux opérés en périphérie et sont donc potentiellement plus stressés car ayant déjà un vécu hospitalier^{10,12,14,15}. Par ailleurs, la gestion péri-opératoire dans le CHRU est optimisée avec des équipes médicales et paramédicales formées à la prise en charge des jeunes patients. Enfin, l'environnement – y compris au bloc opératoire – est adapté aux enfants.

- Nous avons choisi un délai entre l'administration de la prémédication et l'évaluation du critère de jugement principal de trente minutes. Des études de pharmacocinétique⁴⁹ retrouvent un pic d'efficacité en moyenne à 47 minutes. Cela peut être responsable d'une sous-évaluation de l'efficacité de la prémédication des patients dans le groupe expérimental.
- Nous n'avons pas réalisé de dosages plasmatiques de la CLONIDINE chez les patients en ayant reçu, or une étude de pharmacocinétique⁵² objective une très grande variabilité inter-individuelle de la concentration de principe actif quand celui-ci est administré par voie intra-nasale. En effet *NICOLE ALMENRADER et al.* retrouvent une aire moyenne sous la courbe 12 heures après l'administration de CLONIDINE variant entre 5.63 et 8.85 ng/mL. Cette variabilité peut être à l'origine d'une diminution des effets de la prémédication chez certains patients ou au contraire d'un surdosage. Concernant le risque lié à un surdosage, une étude⁵¹ ne mettait pas en évidence de bradycardie ou d'hypotension lors de l'utilisation de la CLONIDINE en pédiatrie à des posologies supérieures à celle de notre étude (jusqu'à 10 µg/kg).
- Du fait de son administration par voie intra nasale, l'action de la CLONIDINE peut être diminuée par rapport aux autres voies d'administration car elle possède un effet vasoconstricteur local sur la muqueuse nasale (et cela peut donc réduire son absorption dans le sang). Enfin, le volume utilisé de 1 mL est potentiellement trop important (surtout chez le jeune enfant) et une partie du principe actif peut être déglutie et donc absorbée par voie orale, retardant alors le pic d'action.

V- Conclusion

L'utilisation de CLONIDINE par voie intranasale dans la prémédication en chirurgie mineure programmée chez les enfants de 1 à 5 ans permet de réduire significativement l'anxiété lors de la séparation avec les parents.

VI- Bibliographie

1. B Chernow, H R Alexander, R C Smallridge, W R Thompson, D Cook, D Beardsley, M P Fink, C R Lake, J R Fletcher. Hormonal Responses to Graded Surgical Stress. *Arch Intern Med.* 1987 Jul;147(7):1273-8.
2. G P Chrousos, P W Gold. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 1992 Mar 4;267(9):1244-52.
3. G F Solomon. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *J Neurosci Res.* 1987;18(1):1-9.
4. C Weissman. The Metabolic response to stress : an overview and update. *Anesthesiology.* 1990 Aug;73(2):308-27.
5. Abhishek Sharma, Lukas Van Oudenhove, Peter Paine, Lloyd Gregory, Qasim Aziz. Anxiety increases acid-induced esophageal hyperalgesia. *Psychosom Med.* 2010 Oct;72(8):802-9.
6. Aysegul Bayrak, Gonul Sagiroglu, Elif Copuroglu. Effects of Preoperative Anxiety on Intraoperative Hemodynamics and Postoperative pain. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019 Sep;29(9):868-873.
7. Jasmina Ahmetovic-Djug, Sefik Hasukic, Haris Djug, Begzada Hasukic, Alan Jahic. Impact of preoperative anxiety in patients on hemodynamic changes and a dose of anesthetic during induction of anesthesia. *Med Arch.* 2017 Oct;71(5):330-333
8. D T Vernon, J L Schulman, J M Foley. Changes in children's behavior after hospitalization. Some dimensions of response and their correlates. *Am J Dis Child.* 1966 Jun;111(6):581-93.

9. Zeev N Kain, Alison A Caldwell-Andrews, Inna Maranets, Brenda McClain, Dorothy Gaal, Linda C Mayes, Rui Feng, Heping Zhang. Preoperative Anxiety and Emergence Delirium and Postoperative Maladaptive Behaviors. *Anesth Analg*. 2004 Dec;99(6):1648-1654.
10. L H Kotiniemi, P T Ryhänen, I K Moilanen. Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia*. 1997 Oct;52(10):970-6.
11. Rong Luo, YunXia Zuo, Hai Bei Liu, Yan Pan. Postoperative behavioral changes in Chinese children undergoing hypospadias repair surgery: A prospective cohort study. *Paediatr Anaesth*. 2019 Feb;29(2):144-152.
12. Sambhunath Das, Ashok Kuma. Preoperative Anxiety in Pediatric Age Group- A Brief Communication. *Journal of Anesthesia & Critical Care* September 20, 2017
13. Z N Kain, L C Mayes, T Z O'Connor, D V Cicchetti. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 Dec;150(12):1238-45
14. Robyn Stargatt, Andrew J Davidson, Grace H Huang, Caroline Czarnecki, Margaret A Gibson, Stephanie A Stewart, Kris Jamsen. A cohort study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2006 Aug;16(8):846-59
15. Andrew J Davidson, Prani P Shrivastava, Kris Jamsen, Grace H Huang, Caroline Czarnecki, Margaret A Gibson, Stephanie A Stewart, Robyn Stargatt. Risk factors for anxiety at induction of anesthesia in children: a prospective cohort study. *Paediatr Anaesth*. 2006 Sep;16(9):919-27.

16. D T Vernon, J L Schulman, J M Foley Changes in Children's Behavior After Hospitalization : Some dimensions of response and their correlates. *Am J Dis Child*. 1966 Jun;111(6):581-93.
17. Piet L Leroy, Luciane R Costa, Dimitris Emmanouil, Alice van Beukering, Linda S Franck Beyond the drugs: Non-pharmacological strategies to optimize procedural care in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Mar;29 Suppl 1:S1-13.
18. Allison Basel, Dusica Bajic Preoperative Evaluation of the Pediatric Patient. *Anesthesiol Clin*. 2018 Dec;36(4):689-700.
19. Jacek Litke, Agnieszka Pikulska, Tomasz Wegner. Management of perioperative stress in children and parents. Part I--the preoperative period *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2012 Jul-Sep;44(3):165-9.
20. Julie L Lerwick. Minimizing pediatric healthcare-induced anxiety and trauma. *World J Clin Pediatr*. 2016 May 8; 5(2): 143–150
21. Séverine Calipel MD, Marie-Madeleine Lucas-Polomeni MD, Eric Wodey MD, PhD, Claude Ecoffey MD. Premedication in children: hypnosis versus midazolam. *PEdiatric anesthesia*. First published: 17 March 2005
22. Beklen Kerimoglu, Avishai Neuman, Jonathan Paul, Dimitre G Stefanov, Rebecca Twersky Anesthesia Induction Using Video Glasses as a Distraction Tool for the Management of Preoperative Anxiety in Children. *Anesth Analg*. 2013 Dec;117(6):1373-9.
23. Michael J Jung, Justin S Libaw, Kevin Ma, Elizabeth L Whitlock, John R Feiner, Jina L Sinsky. Pediatric Distraction on Induction of Anesthesia With Virtual Reality and Perioperative Anxiolysis: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2021 Mar 1;132(3):798-806.

24. A Y Rosalie Kühlmann, Joost van Rosmalen, Lonneke M Staals, Claudia M G Keyzer-Dekker, Jaap Dogger, Tom G de Leeuw, Fred van der Toorn, Johannes Jeekel, Rene M H Wijnen, Monique van Dijk. Music Interventions in Pediatric Surgery (The Music Under Surgery In Children Study): A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2020 Apr;130(4):991-1001.
25. Lisa Hartling, Amanda S Newton, Yuanyuan Liang, Hsing Jou, Krista Hewson, Terry P Klassen, Sarah Curtis. Music to Reduce Pain and Distress in the Pediatric Emergency Department. *JAMA Pediatr*. 2013 Sep;167(9):826-35.
26. Jeongwoo Lee, Jihye Lee, Hyungsun Lim, Ji-Seon Son, Jun-Rae Lee, Dong-Chan Kim, Seonghoon Ko. Cartoon Distraction Alleviates Anxiety in Children During Induction of Anesthesia. *Anesth Analg*. 2012 Nov;115(5):1168-73.
27. Kain ZN, Mayes LC, Wang S et al. Parental presence during induction of anesthesia versus sedative premedication. Which intervention is more effective? *Anesthesiology* 1998; 89: 1147–1156.
28. Z N Kain, L C Mayes, S M Wang, L A Caramico, M B Hofstadter Parental presence during induction of anesthesia versus sedative premedication. *Clinical Science* | November 1998
29. Kristen M Bailey, Sally J Bird, Patrick J McGrath, Jill E Chorney. Preparing Parents to Be Present for Their Child's Anesthesia Induction: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2015 Oct;121(4):1001-1010.
30. S Dahmani, C Brasher, I Stany, J Golmard, A Skhiri, B Bruneau, Y Nivoche, I Constant, I Murat. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Apr;54(4):397-402.

31. V M Yuen, C R Bailey. Premedication in children: does taste matter?
Anaesthesia. 2018 Dec;73(12):1453-1456
32. Bergendahl, Henrik; Lönnqvist, Per-Arne; Eksborg, Staffan. Clonidine: an alternative to benzodiazepines for premedication in children. *Current Opinion in Anaesthesiology*: December 2005 - Volume 18 - Issue 6 - p 608-613
33. H Bergendahl, P-A Lönnqvist, S Eksborg. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Feb;50(2):135-43.
34. Hui Qiao, Zhi Xie, Jie Jia. Pediatric premedication: a double-blind randomized trial of dexmedetomidine or ketamine alone versus a combination of dexmedetomidine and ketamine. *BMC Anesthesiol*. 2017 Nov 29;17(1):158
35. Woo Sung Kim, Ji Yeon Ku, Hanbyul Choi, Hyo Jeong Choi, Ho Jung Kim, and Bora Lee. Considerations for physicians using ketamine for sedation of children in emergency. *Departments. Clin Exp Emerg Med*. 2017 Dec; 4(4): 244–249.
36. Robert D. Sanders, B.Sc., M.B., B.S., F.R.C.A.; Jörg Weimann, M.D., D.E.A.A.; Mervyn Maze, M.B., Ch.B., F.R.C.P., F.R.C.A., F.Med.Sci.; David S. Warner, M.D.; Mark A. Warner, M.D.. Biologic Effects of Nitrous Oxide. *Anesthesiology* October 2008, Vol. 109, 707–722.
37. Erica L Schmitt, Victor C Baum. Nitrous oxide in pediatric anesthesia: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Jun;21(3):356-9.
38. H R Vinik, J G Reves, D Wright. Premedication with intramuscular midazolam: a prospective randomized double-blind controlled study. *Anesth Analg* 1982;61:933-7

39. Bingchen Lang, Lingli Zhang, Wensheng Zhang, Yunzhu Lin, Yuzhi Fu and Shouming Chen. Comparative evaluation of dexmedetomidine and midazolam in pediatric sedation: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Aug; 26(8): 862–875.
40. Jong Hun Jun, Kyu Nam Kim, Ji Yoon Kim, Shin Me Song. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2017 Sep;64(9):947-961
41. K Nishina, K Mikawa, M Shiga, N Maekawa, H Obara. Oral clonidine premedication reduces pminimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. *Anesthesiology.* 1997 Dec;87(6):1324-7
42. Kahoru Nishina, Katsuya Mikawa, Takanobu Uesugi, Hidefumi Obara. Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion in children. *Paediatr Anaesth.* 2006 Aug;16(8):834-9.
43. Paul Lambert, Allan M Cyna, Nicholas Knight, Philippa Middleton. Oral Clonidine Premedication Reduces Postoperative Pain in Children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 28;(1):CD009633.
44. Arijit Sardar, Ganga Prasad, Mahesh Kumar Arora, and Lokesh Kashyap. Comparison of Efficacy of Oral versus Regional Clonidine for Postoperative Analgesia following Ilioinguinal/iliohypogastric Block in Children: A Prospective, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study. *Anesth Essays Res.* 2017 Oct-Dec; 11(4): 892–897.
45. Suzanne Strom. Preoperative evaluation, premedication, and induction of anesthesia in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012 Jun;25(3):321-5.

46. Motsch J, Bo'ttiger BW, Bach A et al. Caudal clonidine and bupivacaine for combined epidural and general anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 877—83.
47. Caroline Zickerman, Ann-Catrin Hult, Lars Hedlund, Ola Winsö, Göran Johansson, Michael Haney. Clonidine Versus Midazolam Premedication and Postoperative Negative Behavioral Changes in Younger Children: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2022 Aug 1;135(2):307-315.
48. Peter Larsson, Anders Nordlinder, Henrik T G Bergendahl, Per-Arne Lönnqvist, Staffan Eksborg, Nicole Almenrader, Brian J Anderson. Oral bioavailability of clonidine in children. *Paediatr Anaesth*. 2011 Mar;21(3):335-40.
49. Nicole Almenrader, Maurizio Passariello, Bruno Coccetti, Roberta Haiberger, Paolo Pietropaoli. Steal induction after Clonidine premedication : a comparison of hte oral and the nasal route. *Paediatr Anaesth*. 2007 Mar;17(3):230-4
50. Peter G Larsson, Staffan Eksborg, Per-Arne Lönnqvist. Incidence of bradycardia at arrival to the operating room after oral or intravenous premedication with clonidine in children. *Paediatr Anaesth*. 2015 Sep;25(9):956-62.
51. Nishina K, Mikawa K, Shiga M et al. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 187—202.
52. Lee Blackburn, Nicole Almenrader, Peter Larsson, Brian J Anderson Intranasal clonidine pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth*. 2014 Mar;24(3):340-2.
53. Nicole Almenrader, Peter Larsson, Maurizio Passariello, Roberta Haiberger, Paolo Pietropaoli, Per-Arne Lönnqvist, Staffan Eksborg Absorption pharmacokinetics of clonidine nasal drops in children *Paediatr Anaesth*. 2009 Mar;19(3):257-61.

54. Peter Larsson, Staffan Eksborg, Per-Arne Lönnqvist. 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.
55. Gaelle Delmotte. Prémédication par Clonidine intranasale en chirurgie pédiatrique programmée chez les enfants d'âge préscolaire. 13 avril 2018.
56. Richard J Banchs, Jerrold Lerman. Preoperative Anxiety Management, Emergence Delirium, and Postoperative Behavior *Anesthesiol Clin*. 2014 Mar;32(1):1-23.
57. Reza Alizadeh, MD, Seyed-Mohammad Mireskandari, MD, Mitra Azarshahin, MD, Mohammad-Esmaeil Darabi, MD, Roya Padmehr, MD, Afshin Jafarzadeh, MD, and Ziba Aghsaee-Fard. Oral clonidine premedication reduces nausea and vomiting in children after appendectomy. *Iran J Pediatr*. 2012 Sep; 22(3): 399–403.

VII- Annexes

A Score PHBQ

		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 ?					
	Semble-t-il fuir ou avoir peur d'événements nouveaux ?					
	A-t-il des difficultés à prendre des décisions ?					
	A-t-il des selles irrégulières ?					
	Suce-t-il son pouce ou ses doigts ?					
Angoisse de séparation	Est-il triste quand vous le laissez seul pendant quelques minutes ?					
	Semble-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 ?					
	Fait-il des cauchemars, se réveille-t-il, crie-t-il ?					
Anxiété du sommeil	Fait-il des histoires pour aller se coucher ?					
	A-t-il peur du noir ?					
	A-t-il des difficultés à s'endormir ?					
Troubles alimentaires	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 ?					
	Semble-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						

B Echelle m-YPAS**m-YALE PREOPERATIVE ANXIETY SCALE**

(traduction française)

Points**ACTIVITÉ (/4)**

- 1- Regarde autour de lui, curieux, peut explorer les objets, ou reste calme.
- 2- N'explore pas, peut regarder vers le bas, peut remuer nerveusement les mains ou sucer son pouce (son doudou).
- 3- Se tortille, bouge sur la table, peut repousser le masque.
- 4- Tente activement de s'échapper, repousse avec les pieds et les mains, peut bouger tout le corps.

VOCALISATIONS (/6)

- 1- Pose des questions, fait des commentaires, babille.
- 2- Répond aux questions des adultes mais à voix basse, " baby talk ", ou ne fait que des signes de tête.
- 3- Silencieux, aucun son, ne répond pas aux adultes.
- 4- Pleurniche, se plaint, gémit.
- 5- Pleure, peut crier " non ".
- 6- Pleure et crie de façon continue (audible continuellement à travers le masque).

EXPRESSION ÉMOTIONNELLE (/4)

- 1- Manifestement heureux, souriant.
- 2- Neutre, pas d'expression faciale visible.
- 3- Inquiet (triste) ou effrayé ; yeux effrayés, tristes, ou pleins de larmes.
- 4- En détresse, pleure, totalement bouleversé, peut avoir les yeux écarquillés.

ÉTAT D'ÉVEIL APPARENT (/4)

- 1- Alerte, regarde occasionnellement autour de lui, observe ce que l'anesthésiste lui fait.
- 2- Renfermé sur lui-même, tranquillement assis, peut sucer son pouce, ou visage tourné vers l'adulte.
- 3- Vigilant, regarde rapidement tout autour de lui, peut sursauter aux bruits, yeux grands ouverts, corps tendu.
- 4- État de panique, pleurniche, peut pleurer ou repousser les autres, se détourne.

INTERACTION AVEC SOIGNANTS (/3)

- 1- Demande et accepte le réconfort, peut se blottir contre le soignant.
- 2- Regarde calmement, observe ce qui se passe, ne cherche pas le contact ou le réconfort, l'accepte s'il est proposé.
- 3- Garde la distance, repousse activement l'entourage.

AUTEUR : NOM : JELLAB

Prénom : Antoine

Date de soutenance : 27/09/2022

Titre de la thèse : Prémédication par CLONIDINE intranasale en chirurgie pédiatrique programmée chez les enfants âgés de 1 à 5 ans : essai contrôlé randomisé

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : DES d'Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Clonidine, prémédication, anxiolyse, intranasale

RESUME :

Introduction : La prémédication anxiolytique en anesthésie pédiatrique est essentielle puisqu'elle améliore le vécu du patient et contribue à une meilleure prise en charge médicale. Il n'existe actuellement aucun consensus relatif au choix d'une molécule. L'utilisation de CLONIDINE par voie intra-nasale versus PLACEBO n'a fait l'objet que d'une seule étude. Notre étude s'intéressait donc à la diminution de l'anxiété suite à l'administration de la CLONIDINE par voie intra-nasale lors de chirurgie.

Matériels et Méthodes : Une étude prospective, en double aveugle, en analyse per-protocole, monocentrique a été réalisée au CHU de Lille de 2019 à 2021, comparant la CLONIDINE intranasale au PLACEBO chez les enfants âgés de 1 à 5 ans lors d'une chirurgie mineure programmée. Nous étudions le score d'anxiété 30 minutes après son administration.

Résultats : Nous avons inclus 90 patients dans 2 groupes homogènes et comparables. Concernant le critère de jugement principal, dans le groupe CLONIDINE, 38 des 43 patients étaient calmes contre 28 des 43 patients du groupe contrôle. Il existe donc une différence significative entre les 2 groupes ($p=0.0216$) en faveur de la CLONIDINE. Concernant les critères de jugement secondaires, aucun résultat n'était significatif.

Discussion : L'utilisation de CLONIDINE intra-nasale versus PLACEBO dans la prémédication avant chirurgie mineure programmée chez les enfants âgés de 1 à 5 ans permet de réduire l'anxiété pré-opératoire. Cette réduction du risque d'anxiété est mesurée à 36%. Nous n'avons pas montré de différence significative la survenue de trouble anxieux à distance. Il n'a pas été retrouvé plus d'effets indésirables dans le groupe CLONIDINE par rapport au groupe PLACEBO.

Conclusion : L'utilisation de la CLONIDINE par voie intranasale est donc efficace, bien tolérée et a toute sa place dans la prémédication avant anesthésie.

Composition du Jury :

Président :

Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Professeur Pierre FAYOUX

Docteur Serge DALMAS

Docteur Dina BERT

Directeur de thèse :

Docteur Gaëlle DELMOTTE