



L'index analgésie-nociception (ANI) peut-il être utilisé en lieu et place des échelles comportementales de douleur (BPS) chez les patients de réanimation ?

Arnaud Ride

► To cite this version:

Arnaud Ride. L'index analgésie-nociception (ANI) peut-il être utilisé en lieu et place des échelles comportementales de douleur (BPS) chez les patients de réanimation ?. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01372906

HAL Id: dumas-01372906

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01372906>

Submitted on 27 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2016

Thèse n°3053

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par
Arnaud RIDE
Né le 19 Mai 1986 à Compiègne

Le 8 Juillet 2016

L'index analgésie-nociception (ANI) peut-il être utilisé en lieu et place des échelles comportementales de douleur (BPS) chez les patients de réanimation ?

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Gérald CHANQUES

Rapporteur

Monsieur le Professeur Frédéric VARGAS

Jury

Monsieur le Professeur François SZTARK	Président
Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN	Juge
Monsieur le Professeur Frédéric VARGAS	Juge
Monsieur le Professeur Gérald CHANQUES	Juge
Monsieur le Docteur Laurent STECKEN	Juge

À Monsieur le Professeur François SZTARK, président du jury

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de Service d'Anesthésie-Réanimation 1, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement et votre disponibilité tout au long de ces 5 années d'internat. Merci notamment de m'avoir permis de réaliser mon Diplôme Universitaire d'hypnose. J'espère avoir été digne de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN, membre du jury

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de Service d'Anesthésie-Réanimation 3, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma franche reconnaissance pour vos compétences professionnelles, votre accessibilité et vos qualités humaines.

À Monsieur le Professeur Frédéric VARGAS, membre du jury

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service de Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de rapporter et de juger ce travail. Je n'ai pas eu la chance de passer dans votre service, mais votre réputation auprès de vos pairs m'a fait me tourner vers vous pour rapporter et juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde estime.

À Monsieur le Professeur Gérald CHANQUES, directeur de thèse

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Département d'Anesthésie-Réanimation Saint Éloi, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

Ce fut un réel plaisir d'effectuer ce travail sous votre direction. Votre disponibilité, et votre rigueur m'ont permis de mener à bien ce travail que j'espère à la hauteur de vos attentes. Je tiens à vous exprimer toute mon amitié et ma sincère reconnaissance. Vos qualités humaines et votre engagement professionnel sont un exemple pour la pratique de mon exercice futur.

À Monsieur le Docteur Laurent STECKEN, membre du jury

Praticien Hospitalier

Département d'Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger ce travail qui n'aurait pu être réalisé sans tes contributions ponctuelles mais indispensables. Je n'ai jamais eu la chance de faire tout un semestre à tes côtés, mais seulement de nombreuses journées, pas assez cependant. Tes qualités humaines et ton engagement professionnel sont un exemple pour la pratique de mon exercice futur.

À Monsieur le Professeur Samir JABER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de Service du Département d'Anesthésie-Réanimation Saint Éloi, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

Merci de m'avoir accueilli dans votre service durant ces 6 mois et permis de réaliser ce travail. Vous m'avez appris, entre autres choses, la démarche de la recherche clinique. J'espère être digne de l'accueil que vous m'avez fait durant ce stage.

À ma famille

À mes petits parents chéris. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, vos valeurs, votre amour, votre écoute et votre gentillesse. Merci de m'avoir accompagné et conseillé tout au long de mon parcours et de mes... pérégrinations... Grâce à vous le sens de la famille est élevé au rang d'art et faire moitié aussi bien que vous serait fabuleux.

À mes sœurs.

Cécile, toi, qui a la dure responsabilité d'être l'aînée de la famille. Tu as toujours su me conseiller et être à mon écoute. Merci pour ces longues heures de voiture autour de Limoges qui m'ont aidé à me construire.

Odile, Didilezonzon, Zonzonzou. Merci de ta gentillesse et de ta joie de vivre. Merci de m'avoir accompagné et supporté durant ces longues heures de révision de la P1 à la coloc. Tu n'as pas intérêt à pleurer le jour de ma soutenance si tu veux que je puisse parler en public.

À mes oncles et tantes présents et absents.

À mes cousins et cousines ; petits cousins et petites cousines.

Louis, Stéphane, Florence, Christelle, Xavier, Quentin, Jean, Louis-Alexandre, Ludivine, Benjamin, Steeve, James, Juliette, Charles, Manon, Aurélie, Julie, Nicolas, Lou. A très bientôt pour de nouvelles cousinades de folie.

À mes grands-parents.

À Romain, Erwan et Ammieroro, bienvenue dans la famille

À Maëlle et Victor, la digne relève, j'espère devenir votre Tonton adoré puisque le seul !

À Moufli, Le Tout-Petit, La Petite Boule Couleur Mousse de Café Nespresso, et Gros-Biguimi. Compagnons des plus belles galères médico-studieuses, avec ou sans BD.

À mes amis

Jean-Baptiste, merci de m'avoir permis, entre autres, notre belle aventure. La JbArni Team à de belles et longues années devant elle avec la Jbaramahrni !

Antoine, malgré tes ronchonnements, te savoir auprès de moi, si besoin ou non, est le plus important.

Aux Limougeaud : Kervarec notre capt'ain au rire inimitable, Léon qui nous a tous rassemblés, Benjamin pour ta folie, le 4L Trophy, « parce que la vie c'est que des galères mais c'est que du bonheur » ! Vin'z pour tes nombreux tours dans les talus...Toun pour tes deux qualités, Simon R. même si tu as un b et un s, Béné depuis nos premiers repas au LEP. Simon et Fanny, Alexandre M., Audrey Bringaud Voisine, Rousty, Laura, Jojo, Florie, Juliette K. ☺, Molty, Les Plat'. Alex Cond, du débat d'ivrogne à l'amitié vraie. Aux morues, Val, Bérengère, Myriam, Léa, Michelle pour ces années de chansons affreuses. Marie, limougeaude d'adoption, ma maxi amie.

Aux vieux Limougeauds : Pierre L. (qui m'a rejoint à Bx), Brice, Tristan (on se voit en août+++) , Claire, Camille, PA A., PA R., Marie Hélène, Margot, Laure, et bien sûr, à toi François, notre Father Fox.

Aux rencontres bordelaises : Seb mon premier co-interne, co-interne âme sœur, des galères des premières VVC aux siestes dans les toilettes de l'U11, il nous reste encore beaucoup de pages à écrire. Julien le Généticien, Dagui, Alex, Thomas, Murielle, merci de m'avoir aidé à ranger ma chambre à l'internat. Binome, même si tu nous as abandonné.

Au Débilus qui nous emmènera toujours plus loin...

À la coloc montpelliéraise : Carole, Aurélie, Nasta, Clémence, Marine et Orange.

À mes co-internes d'anesth-réa et d'ailleurs : Marion, Hélène pour la Ped, ET la mat, ET l'uro-vasc. Julia pour ta patience à mon égard. Pierre André, Simon P., Elsa, Frédérique, Lucie, Romain, Jean-Claude, Lisa et nos 6 mois de co-voiturage, Eline, Caroline, Florent, Marie B., Noémie, Lise G., Morgane, Marie S, Cécile B., Vincent C.

Aux Anthologie Musicales Grassin

À Anne et Jean-François qui les ont réalisées. Riches de leur 12h52 min de musique, elles m'ont accompagné, entre autres, tout au long de la rédaction de cette thèse.

À tous ceux qui m'ont accompagné et formé durant l'internat :

Pour m'avoir guidé sur la voie de l'anesthésie-réanimation, en particulier sur son aspect humain. Merci aux médecins, infirmiers, aides-soignants, de toutes les équipes qui m'ont accueilli. J'espère avoir été digne de vos enseignements.

À l'équipe de l'Unité 11 : Professeur Janvier, Dr Winnock, Rhani et la visite légendaire du premier jour, Cécile, Vincent, Laurent.

Aux équipes d'anesthésie et réanimation de Pau : 6 mois trop courts.

À l'équipe du bloc pédiatrique : Marie-Line, Florence, Anne, Dr Semjen, Yves, Hélène, Sylvaine, Chantale, Brigitte pour tout ce que vous m'avez appris pendant le premier et le deuxième passage.

À l'équipe de la maternité pour m'avoir appris ses spécificités.

À l'équipe de la réanimation de Libourne : Dr Gauche, Hubert et nos longues heures de discussion non médicales, Carmen, Jean-François, Naima.

À l'équipe de réanimation traumatologique : Dr Cochard, puits de science et de bienveillance à mon égard. Laurent, Vincent, Denis, Dr Léger.

À l'équipe du bloc d'anesthésie de Libourne : Stéphane, Agathe, Aurélia, Gilles, Yann, Anne-Cécile, Martine, Catherine, Hélène, Pierre-Yves merci pour votre patience et votre persévérance à mon égard. A très bientôt !

À l'équipe d'urovasculaire : Alice, Stéphanie, Anne, Estelle, Aurélie, Magalie, Dr Dieu, Jean-Marc, Patrick. Plus que de simple collègue, merci pour votre rigueur et votre bonne humeur.

À l'équipe du SAR 2, pour leur accueil chaleureux et leur pédagogie.

À l'équipe du déchoquage et du bloc des urgences : Dr Maurel, j'ai retrouvé la slide !

Une spéciale dédicace à toute l'équipe du DARB de Montpellier :

Monsieur le Professeur Jaber, Gérald, Martin, Moussa, Boris, Noémie, Matthieu, Daniel, Jean-Marc, Dr Belafia, Bruno, Julie, Marion.

Albert pour ta patience, les fichiers Excel, les mails et ta bonne humeur. Tu es indispensable et irremplaçable, jusqu'à l'ordi avec lequel j'écris ma thèse, que tu m'as réparé ! Claudine, Océane, Ugo, Nicolas, merci de votre aide précieuse.

À Tarik qui a posé les fondations de ce travail.

Aux infirmiers, IADE, aides-soignants, kiné, secrétaires pour leur accueil.

À Manon :

*Chez la jolie Rosette au café du canal
Sous le tronc du tilleul qui ombrageait le bal
On pouvait lire sous deux coeurs entrelacés
Ici on peut apporter ses baisers
Moi mes baisers je les avais perdus
Et je croyais déjà avoir tout embrassé
Et je ne savais pas que tu étais venue
Et que ta bouche neuve en était tapissée
La chance jusqu'ici ne m'avait pas souri
Sur mon berceau les fées n'se penchaient pas beaucoup
Et chaque fois que j'tombais sur un carré d'orties
Y'avait une guêpe pour me piquer dans l'cou
Pourtant ma chance aujourd'hui elle est là
Sous la tonnelle verte de tes cils courbés
Quand tu m'as regardé pour la première fois!
Ma vieille liberté s'est mise à tituber
Nous étions seuls au monde en ce bal populeux
Et d'une seule main je prisonnais ta taille
Tes seins poussaient les plis de ton corsage bleu
Ils ont bien failli gagner la bataille
J'aime le ciel parc'qu'il est dans tes yeux
J'aime l'oiseau parc'qu'il sait ton nom
J'aime ton rire et tous ces mots curieux
Que tu viens murmurer au col de mon veston !
Et je revois tes mains croisées sur ta poitrine
Tes habits jetés sur une chaise au pied du lit
Ton pauvre cœur faisait des p'tits bons de sardines
Quand j'ai posé ma tête contre lui !
Dieu tu remercies Dieu ça c'est bien de toi
Mais mon amour pour toi est autrement plus fort
Est-ce que Dieu aurait pu dormir auprès de toi
Pendant toute une nuit sans toucher à ton corps ?
Chez la jolie Rosette au café du canal
Sous le tronc du tilleul qui ombrageait le bal
On pouvait lire sous deux coeurs entrelacés
Ici on peut apporter ses baisers*

Au café du canal

Pierre Perret

Les Ogres de Barback

“Of pain you could wish only one thing : that it should stop. Nothing in the world was so bad as physical pain.”

George Orwell

1984

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	10
INDEX DES ILLUSTRATIONS	11
INDEX DES TABLEAUX	11
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	12
MANUSCRIT	13
1. CONTEXTE.....	13
1.1. Introduction.....	13
1.2. Évaluation de la douleur chez le patient de réanimation adulte.....	15
1.2.1. Concept de sédation-analgésie.....	15
1.2.2. Mise en œuvre de l'évaluation de la douleur en réanimation	16
1.2.3. Outils de mesure de la douleur en réanimation	17
1.2.4. Analgésia Nociception Index (ANI)	23
2. ÉTUDE SCIENTIFIQUE	26
2.1. Abstract	27
2.2. Introduction.....	28
2.3. Materials and methods	29
2.3.1. Ethics approval	29
2.3.2. Patient population.....	29
2.3.3. Conduct of the study	30
2.3.4. Data handling	30
2.3.5. Statistical analysis	33
2.4. Results	35
2.4.1. Discrimant validation	39
2.4.2. Correlation of ANI with BPS	41
2.4.3. Measurements of ANI's performance.....	41
2.4.4. Variables associated with ANI values	46
2.5. Discussion	49
3. CONCLUSIONS.....	54
4. BIBLIOGRAPHIE	55
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	60

INDEX DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Échelle visuelle numérique 0-10 en grand format.....	18
Figure 2 : Behavioral Pain Scale (BPS) de 3 à 12, et modifiée pour le patient non intubé (BPS-NI)	20
Figure 3 : Moniteur Métrodoloris®. La surface hachurée correspond à la surface générée par les cycles respiratoires	23
Figure 4 : Paramètres de l'ANI : en jaune l'ANI instantané, en orange l'ANI moyen sur 4 min.....	24
Figure 5 : Design of the study.....	31
Figure 6 : Study flow chart.....	35
Figure 7 : Median values of “mean” ANI, “instant” ANI and BPS before, during and after three different care procedures	39
Figure 8 : Correlation between ANI and BPS	41
Figure 9 : Receiver operating characteristics (ROC) curves for ANI associated with pain defined by a BPS score ≥ 5	42
Figure 10 : Receiver operating characteristics (ROC) curves for BPS and “Instant” ANI associated with procedures	44

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Demographic and medical characteristics of the 110 patients included for analysis	36
Tableau 2 : Univariate and multivariate analysis of variables associated with “Instant” ANI values	46

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ALR :	Anesthésie locorégionale
ANI :	Analgesia Nociception Index
BIS :	Index Bispectral : monitorage de la profondeur d'anesthésie
BPS :	Behavioral Pain Scale
BPS-NI :	Behavioral Pain Scale for the Non-Intubated patient
CPOT :	Critical-Care Pain Observation Tool
EN :	Échelle numérique
NRS :	Numeric Rating Scale
ECG :	Électrocardiogramme
EVA :	Échelle visuelle analogique
EVS :	Échelle verbale simple
HAS :	Haute Autorité de Santé
RASS :	Richmond Agitation Sedation Scale
SAPS :	Simplified Acute Physiological Score
SFAR :	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
SOFA :	Sequential Organ Failure Assessment Score

MANUSCRIT

1. CONTEXTE

1.1. Introduction

Les pathologies qui conduisent le patient en réanimation (polytraumatisme, intervention chirurgicale, pancréatite aiguë, etc.) et la réanimation elle-même (cathéters, ventilation mécanique, etc.) constituent de nombreuses sources de douleur. La moitié des patients hospitalisés en réanimation développe un état douloureux d'intensité modérée à sévère, que le motif d'admission soit postopératoire, traumatique, ou une pathologie médicale [2, 16]. La douleur du patient de réanimation est un modèle de douleur aiguë/subaiguë évoluant sur un fond douloureux avec des épisodes liés aux soins ou à l'évolution de la pathologie. La première cause de douleur au repos chez les patients médicaux est la douleur du dos et des membres (muscles, articulations), ce qui est déterminé par l'immobilisation imposée, mais aussi, la réaction inflammatoire et le sepsis [2]. En ce qui concerne les soins, la mobilisation du patient sur le côté (pour la toilette par exemple), l'extubation, et la pose de cathéter artériel représentent actuellement les causes les plus douloureuses, avant l'ablation de drain, le pansement de plaie et les broncho-aspirations [85, 67].

L'importance et la spécificité de la prise en charge de la douleur en réanimation ont été réaffirmées par des conférences de consensus récentes française et anglo-saxonne [15, 35, 68]. La prise en charge de la douleur est d'une importance croissante car il a été montré que cette prise en charge était associée à un meilleur pronostic en réanimation [9, 65]. Une analyse post-hoc de l'étude DOLOREA [9] a montré que les patients évalués pour la douleur avaient une durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation plus courte que les patients non évalués. Ainsi, la dernière conférence de consensus sur la sédation-analgésie en réanimation

distingue clairement la sédation de l'analgésie tant en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique de la douleur que l'évaluation sur laquelle elle repose.

Le défi de l'évaluation de la douleur, qui est la base de toute prise en charge rationalisée, est déterminé par les difficultés de communication fréquemment observées chez les patients de réanimation.

De nombreuses échelles évaluant des scores de conscience, d'analgésie ou mixtes existent aujourd'hui et ont été validées par les sociétés savantes [35]. La limite principale de l'ensemble de ces moyens d'évaluation est liée au comportement moteur des patients ; or il arrive que ceux-ci, sous l'action de drogues myorelaxantes comme les curares, puissent ne pas avoir de réponses, rendant l'utilisation de ces échelles impossibles. De plus, la neuromyopathie de réanimation est décrite chez 50% des patients à la phase de réveil, et peut présenter une limite dans l'évaluation des scores [63]. Par conséquent, la nécessité d'avoir recours à d'autres techniques s'est révélée nécessaire, et des moyens de monitorage tels que l'index bispectral (BIS), les potentiels évoqués, ou la pupillométrie, [61] se sont développés en réanimation et font actuellement l'objet de recherches. Nous ne disposons cependant pas à ce jour de données suffisantes pour recommander l'utilisation de ces outils en pratique clinique, en dehors du patient curarisé pour lequel l'utilisation des outils cliniques n'est pas possible.

L'ANI est un outil d'évaluation de la douleur qui mesure de manière continue l'activité du système nerveux autonome par l'analyse de sa composante parasympathique via l'arythmie sinusale respiratoire. Cet outil validé en anesthésie en situation péri-opératoire [21, 20] et expérimentale [87] pourrait pallier les limites des scores comportementaux comme le laisse présager une étude très récente sur un petit échantillon en réanimation [19].

1.2. Évaluation de la douleur chez le patient de réanimation adulte

1.2.1. Concept de sédation-analgésie

La sédation en réanimation est un terme générique (étymologie : sedatio signifie apaisement) qui regroupe l'ensemble des moyens, pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort et la sécurité de la prise en charge du patient dans un milieu, source d'agressions physiques et/ou psychologiques [35]. Le terme de sédation inclut deux composantes : l'analgésie et la narcose. On utilise donc l'expression sédation-analgésie.

On différencie la sédation-analgésie de confort et la sédation-analgésie thérapeutique [35]. Les objectifs de la sédation-analgésie de confort sont de soulager en priorité la douleur et d'améliorer la tolérance à l'environnement. La sédation-analgésie « thérapeutique », plus profonde, est un élément à part entière du traitement dans certaines circonstances pathologiques (détresse respiratoire aiguë, cérébrolésés...).

Les buts d'une sédation-analgésie varient en fonction du contexte de mise en œuvre mais restent centrés sur le confort du patient et l'adaptation au ventilateur. Dans tous les cas, la sédation-analgésie ne s'envisage que dans le cadre d'une balance bénéfices/risques, évaluant les besoins et s'adaptant au plus près des situations cliniques pour en limiter les effets délétères.

Dans le concept de sédation-analgésie, la composante douleur a pris une part croissante car il a été démontré qu'une meilleure prise en charge de la douleur était associée à un meilleur pronostic en réanimation [65, 9].

1.2.2. Mise en œuvre de l'évaluation de la douleur en réanimation

Quand une analgésie s'impose, il est recommandé de toujours évaluer les besoins du patient et de définir un objectif chiffré au début du traitement puis de le réévaluer régulièrement [35]. Il faut évaluer au moins l'analgésie et la conscience, et si possible, le confort, l'anxiété, l'agitation et l'adaptation du patient au ventilateur.

Les dernières recommandations insistent sur le fait que :

- quel que soit l'outil utilisé, cette évaluation doit être réalisée à intervalles réguliers, après toute modification du traitement et lors des stimulations douloureuses.
- la surveillance de l'analgésie doit être poursuivie au cours de la curarisation.
- l'évaluation de l'analgésie doit faire l'objet d'une procédure de service élaborée en concertation multi-professionnelle. Elle doit être standardisée. Elle doit être réalisée au lit du patient par le médecin ou l'infirmière. Les outils doivent être simples, les résultats reproductibles et sensibles aux changements de l'état du patient, ce qui permet de titrer l'analgésie. Le choix de l'outil est laissé à l'appréciation de l'équipe parmi les outils recommandés qui ont fait préalablement l'objet d'études de validation.

Il est essentiel que la démarche d'évaluation de l'analgésie face l'objet d'un choix écrit avec un protocole facilement consultable par l'équipe, définissant également le rythme de contrôle. Ce choix doit se faire en accord avec l'équipe paramédicale qui joue dans ce contexte un rôle clef dans l'utilisation des protocoles.

1.2.3. Outils de mesure de la douleur en réanimation

Il existe deux types d'évaluation de la douleur : l'auto-évaluation et l'hétéro-évaluation. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande toujours de privilégier l'auto-évaluation qui nécessite que le patient puisse communiquer, par rapport à l'hétéro-évaluation qui est une évaluation comportementale de la douleur par les soignants. Un patient intubé peut être communicant dès lors que son état de vigilance permet un contact visuel et qu'il peut répondre aux ordres simples [78]. Il ne faut donc pas distinguer les patients intubés des patients non intubés, mais les patients communicants (intubés et non intubés) des patients non communicants (intubés et non intubés).

Nous distinguerons successivement 3 catégories de patients :

- 1) les patients capables de communiquer l'intensité de leur douleur.
- 2) les patients incapables de communiquer l'intensité de leur douleur (patients sédatés ou confus).
- 3) les patients curarisés.

1.2.3.1. Évaluation de la douleur chez les patients communicants : auto-évaluation par le patient

Pour évaluer l'intensité de la douleur, il faut choisir un outil de mesure adapté à l'état de vigilance du patient. Chez le patient coopérant et communicant, l'auto-évaluation de l'intensité de la douleur par le patient est recommandée car elle évite la sous-estimation de la douleur par les soignants. Il a été montré qu'en réanimation adulte, les infirmier(ère)s [69], les aides-soignant(e)s [70], les médecins [71], voire la famille [72], sous-évaluaient fréquemment la douleur ressentie par les patients [73].

La dernière conférence de consensus française [35] sur la sédation et l'analgésie en réanimation recommandait l'utilisation des échelles d'auto-évaluation validées par la HAS. Les échelles d'auto-évaluation recommandées chez l'adulte sont l'échelle visuelle analogique avec curseur (EVA), l'échelle verbale simple (EVS) en cinq

descripteurs (pas de douleur, douleur faible, modérée, intense, très intense), et l'échelle numérique de 0 à 10. Leur utilisation se heurte à la diminution de la vigilance et aux perturbations de la cognition chez les patients sédatés mais ces échelles peuvent être utilisées chez les patients pouvant être facilement réveillés. Cependant, il existe peu d'études ayant évalué la faisabilité et la validité de ces échelles en réanimation.

Depuis la conférence de consensus, une étude [15] portant sur l'évaluation de cinq échelles d'auto-évaluation a été menée. Les cinq échelles d'auto-évaluation étaient 1) l'EVA présentée horizontalement, 2) verticalement, 3) l'EVS, 4) l'EN administrée oralement ou 5) à l'aide d'un support visuel (Échelle Visuelle Numérique ou EVN) en grand format (Figure 1). Les paramètres évalués étaient la mesure des propriétés psychométriques de ces échelles : faisabilité, validité, sensibilité et préférence des patients.

Les résultats de cette étude montraient que l'EVN était à la fois l'échelle d'auto-évaluation la mieux adaptée aux patients de réanimation avec le taux d'échec le moins élevé, et la préférée des patients pour une utilisation ultérieure. La présence d'une sonde d'intubation n'était pas un facteur limitant l'utilisation des échelles d'auto-évaluation. Les facteurs indépendants associés à l'échec de l'utilisation des échelles étaient la présence d'une confusion mentale au moment de l'évaluation et un score SOFA élevé à l'admission.

Figure 1 : Échelle visuelle numérique (EVN) 0-10 en grand format, d'après [6]



1.2.3.2. Évaluation de la douleur chez les patients non communicants : hétéro-évaluation par le soignant

En cas d'impossibilité à réaliser une échelle d'auto-évaluation (EVN, EVA ou EVS), l'évaluation de l'intensité de la douleur est basée sur l'observation du comportement douloureux par le soignant (hétéro-évaluation). Il est recommandé que cette évaluation soit systématisée par une échelle utilisable de manière reproductible par tous les membres de l'équipe de réanimation. Actuellement, deux échelles sont fortement recommandées par la SFAR, la SRLF et l'American College of Critical Care Medicine [15] : le score comportemental de douleur ou BPS et le Critical-Care Pain Observation Tool ou CPOT.

Le BPS a été validé en 2001 [22] (figure 2). Il s'agit du premier outil comportemental validé pour ses propriétés psychométriques en réanimation adulte. C'est l'outil comportemental le plus utilisé en France. Une adaptation du BPS a été validée chez les patients non-intubés (BPS-NI) et non communicants (patients confus, hypovigilants, etc.) (Figure 2) [23]. Le BPS/BPS-NI comporte 3 domaines d'observation

(1-muscles faciaux, 2-mouvements des membres supérieurs et 3-adaptation au ventilateur chez le patient intubé ou vocalisation chez le patient non intubé). Chacun des 3 domaines est coté de 1 à 4 (Figure 2). Le BPS/BPS-NI s'échelonne ainsi d'une valeur minimale de 3 (absence de comportement dououreux observable avec cet outil) à une valeur maximale de 12 (comportement dououreux maximal). Les études ayant construit et validé le BPS/BPS-NI [22, 23, 75] ont montré que le score s'élevait en moyenne de 3 au repos (absence de douleur observable) à un niveau compris entre 5 et 6 au cours d'un soin douloureux.

Le CPOT est un score assez similaire au BPS, développé au Canada. Ce score comporte 4 domaines (au lieu de 3 pour le BPS), stratifiés chacun en 3 paliers (au lieu de 4 pour le BPS). Cette stratification en 3 paliers pour le CPOT pourrait poser le problème d'un biais d'observation, l'observateur choisissant préférentiellement l'item médian. Une étude comparant le BPS au CPOT a montré que les deux outils avaient des propriétés psychométriques non significativement différentes en ce qui concernaient la validité et la reproductibilité inter-observateur mais que le BPS démontrait une plus grande réactivité [16].

L'utilisation d'une échelle comportementale de la douleur ne devrait être réservée qu'aux patients incapables de communiquer l'intensité de leur douleur [66]. En effet, il a été montré que les niveaux obtenus avec l'ensemble des échelles d'auto-évaluation (EVN, EVA, EVS) par des patients de réanimation éveillés et répondant aux ordres simples était très faiblement corrélés aux scores observés avec le BPS/BPS-NI. Un contrôle social du comportement dououreux observé chez les patients éveillés et souffrant de douleurs subaiguës rencontrées en réanimation pourrait expliquer ces données [39]. En d'autres termes, l'observation d'un score de BPS/BPS-NI minimal chez un patient éveillé ne devrait pas dispenser de l'évaluation de la douleur à l'aide d'une échelle d'auto-évaluation.

Les scores comportementaux présentent cependant quelques limites comme la variabilité inter-opérateur, l'impossibilité d'évaluer la douleur en continue [88], l'impossibilité de prendre en compte l'inconfort et l'anxiété du patient [89] et bien sûr de ne pas pouvoir être utilisés chez les patients curarisés.

Figure 2 : Behavioral Pain Scale (BPS) de 3 à 12, d'après [22], et modifiée pour le patient non intubé (BPS-NI) d'après [23]

BPS (patient intubé)	BPS-NI (patient non intubé)
1	1
2	2
3	3
4	4
Expression du visage	Expression du visage
1	1
Détendue	Détendue
Partiellement tendue = paupières crispées	Partiellement tendue = paupières crispées
= plissement du front	= plissement du front
2	2
Aucun mouvement	Aucun mouvement
Partiellement pliés	Partiellement pliés
Très pliés (flexion des doigts)	Très pliés (flexion des doigts)
Rétraction complète, opposition aux soins	Rétraction complète, opposition aux soins
Mouvements des membres supérieurs	Mouvements des membres supérieurs
3	3
Tolerie la ventilation	Absence de vocalisation de la douleur
Tousse mais tolère la ventilation	Géignements brefs < 3 sec et peu fréquents < 3/min
Lutte contre le ventilateur mais la majorité du temps	Géignements prolongés > 3 sec ou fréquents > 3/min
Ventilation impossible	Hululements ou plaintes réthoriques incluant «Aie, Ah» ou blocage respiratoire
Adaptation au ventilateur	Vocalisation
<i>En cas de doute, vérifier le tonus par une mobilisation passive du membre</i>	<i>En cas de doute, vérifier le tonus par une mobilisation passive du membre</i>
1 + 2 + 3 = Valeur totale de BPS, BPS-NI de 3 (absence) à 12 (maximum) de comportement douloureux observable	

1.2.3.3. Évaluation de la douleur par l'observation des paramètres physiologiques et électrophysiologiques : patients curarisés

La place de l'observation des paramètres physiologiques (hémodynamiques, respiratoires) et électrophysiologiques (BIS, vidéo-pupillométrie) est discutable par rapport à l'observation comportementale du patient non communicant.

En effet, l'expression corporelle observée et mesurée par le BPS ou le CPOT varie plus fréquemment que les paramètres hémodynamiques et respiratoires lors d'un geste nociceptif chez le patient non curarisé [22, 75]. En réanimation, certains paramètres physiologiques comme les paramètres hémodynamiques, peuvent varier rapidement chez les patients critiques hospitalisés en réanimation, sans rapport avec une stimulation nociceptive, mais en raison d'une modification de la posologie des amines vasopressives, des médicaments anti-hypertenseurs, anti-arythmiques, du remplissage vasculaire ou encore des modifications de la ventilation mécanique. Une étude réalisée dans une population sédatée ou non sédatée, hospitalisée dans 4 sites de réanimation, montrait que seul le CPOT pouvait prédire la présence ou l'absence de la douleur, contrairement aux variations des signes vitaux [79]. Ainsi, dans l'état actuel des connaissances, l'observation du comportement douloureux semble plus pertinente pour l'évaluation pratique et routinière de la douleur chez le patient non communicant, qu'une observation des paramètres physiologiques, notamment hémodynamiques [80].

Cependant, chez le patient curarisé et/ou sédaté profondément, l'apport des techniques électrophysiologiques pourrait se justifier afin de détecter des variations d'intensité douloureuse infra-clinique. Ainsi, le BIS a permis de mesurer, chez des patients sédatés en réanimation, l'effet d'un bolus de morphinique d'action courte (alfentanil) pour abolir l'éveil cortical au moment d'une aspiration trachéale [81]. Le niveau de vigilance mesuré par l'échelle de Ramsay restait inchangé. D'autres outils d'exploration électrophysiologique, comme la mesure du diamètre pupillaire par vidéo-pupillométrie, ont été testés pour évaluer la douleur chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque [82]. Chez ces patients en majorité profondément sédatés, la fréquence cardiaque, le BIS et le diamètre pupillaire

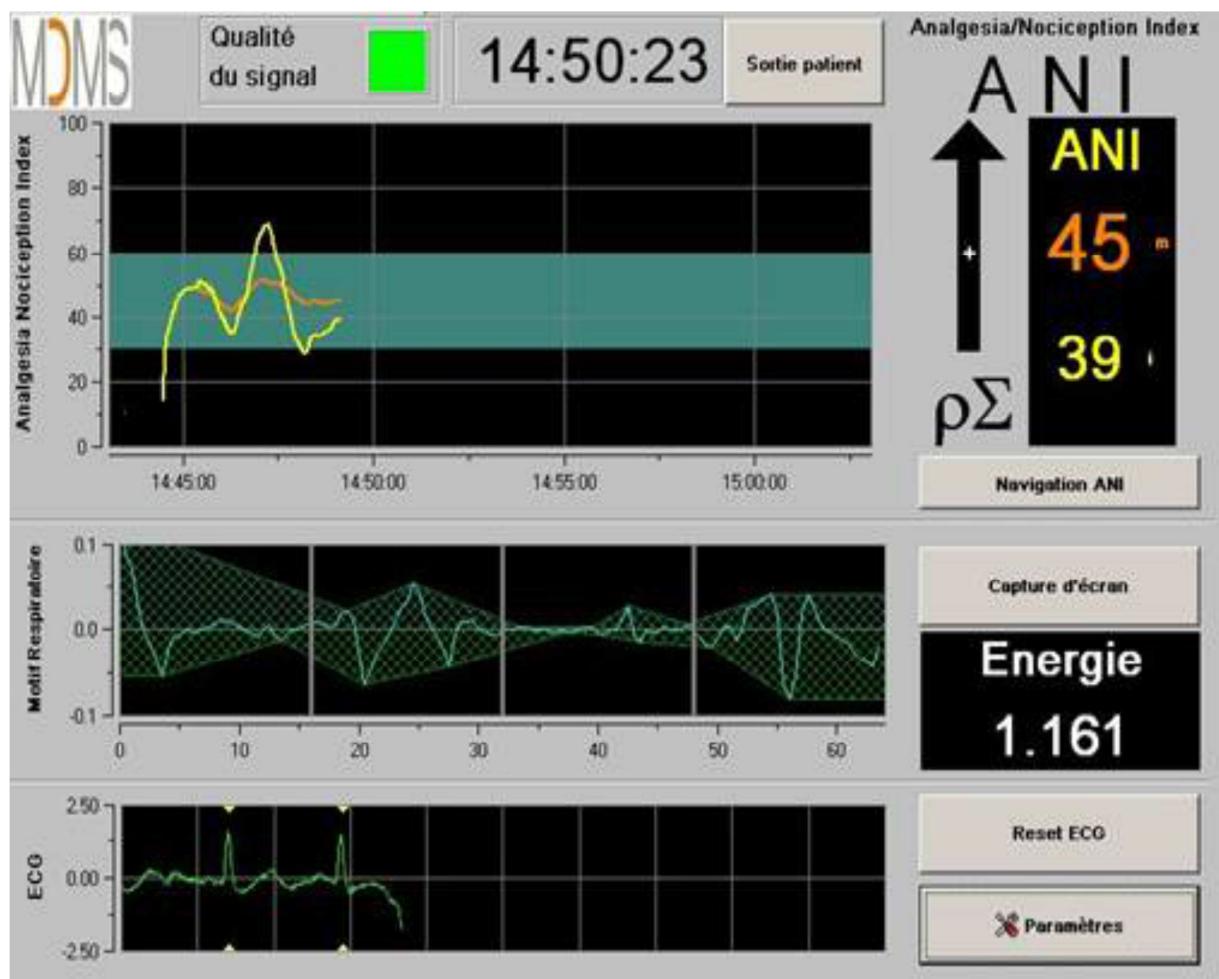
augmentaient significativement au cours et après une procédure de soins (aspiration trachéale ou mobilisation du patient), alors que l'observation comportementale de la douleur variait chez moins de 20% des patients. Cependant, une étude de 2012 [84], a montré que le diamètre pupillaire restait stable au cours d'une broncho-aspiration, comparé aux paramètres comportementaux. Ces résultats divergents pourraient s'expliquer par des méthodes de vidéo-pupillométrie différentes. En effet, la réalisation de la vidéo-pupillométrie par le même soignant au cours d'un soin pourrait être difficile en réanimation, de même que la réalisation au cours de certains soins, comme la mobilisation sur le côté, ou encore chez des patients de réanimation éveillés et opposants à l'ouverture palpébrale, voir agités. Ces situations diffèrent des conditions réunies au bloc opératoire. Mais l'interprétation de ces outils électrophysiologiques demeure encore incertaine sur le plan clinique. L'utilité notamment d'administrer un morphinique pour abolir le réflexe dilatateur de la pupille chez un patient qui n'a pas ou peu de modification de son échelle comportementale de douleur n'est pas connue et pourrait engendrer une surconsommation d'analgésiques ainsi qu'un risque accru d'effets secondaires. Néanmoins, ces outils constituent une voie de recherche pertinente en réanimation, notamment chez le patient curarisé et/ou profondément sédaté, situations où les échelles comportementales démontrent une intensité minimale. Ainsi, des études plus récentes proposent d'utiliser ces outils pour apprécier l'éventualité de la douleur, avant même la réalisation d'un geste douloureux comme lors d'un pansement chirurgical [18] ou d'une aspiration endo-trachéale [85].

1.2.4. Analgésia Nociception Index (ANI)

Les fluctuations du rythme cardiaque reflètent l'état des systèmes sympathique et parasympathique. L'ANI est une mesure de la composante parasympathique du système nerveux autonome. Le principe de l'ANI peut être simplifié de la façon suivante : la respiration représente une part majeur de la modulation du rythme cardiaque (l'Arythmie Sinusale Respiratoire) : le rythme cardiaque accélère transitoirement à chaque inspiration sous l'effet de la levée temporaire du tonus sympathique. La détection de l'onde R du signal ECG permet de calculer avec précision l'intervalle de temps entre deux battements cardiaques consécutifs

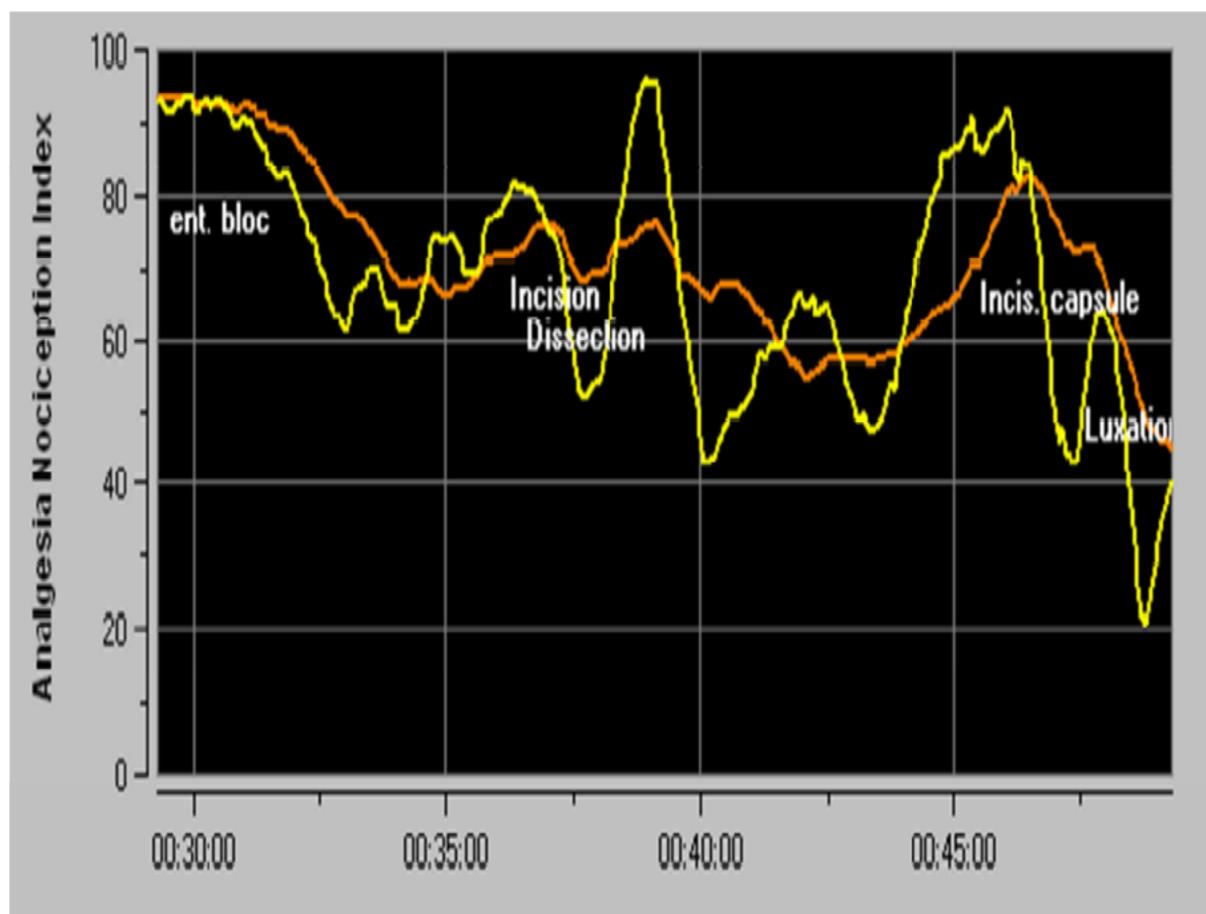
(intervalle R-R). Les séries RR sont filtrées, puis la valeur moyenne des intervalles RR est soustraite. Enfin la série RR est normalisée en utilisant sa norme vectorielle. L'ANI va ensuite mesurer différentes surfaces sur la série RR (Figure 3). Plus le tonus parasympathique est important, plus cette surface mesurée est grande. À l'inverse, la surface mesurée diminue lorsque le tonus parasympathique diminue. Ainsi un patient non douloureux aura un tonus parasympathique dominant. Il en résultera une boucle parasympathique puissante qui accélérera le rythme cardiaque à l'inspiration et le décélèrera le rythme cardiaque à l'expiration. Le paramètre ANI sera alors élevé.

Figure 3 : Moniteur Métrodoloris®. La surface hachurée correspond à la surface générée par les cycles respiratoires



L'ANI est exprimé sous forme d'un indice s'échelonnant de 0 à 100. La mesure affichée représente la moyenne d'une succession de mesures : chaque mesure élémentaire est réalisée sur 64 secondes avec 1 seconde de fenêtre glissante. L'ANI est donc calculé à partir du signal récupéré chaque seconde. Le moniteur affiche en fait deux paramètres (Figure 4) : en jaune, l'ANI instantané, résultant du processus précédemment décrit ; en orange, l'ANI calculé sur une moyenne de 4 minutes.

Figure 4 : Moniteur Métrodoloris®. Paramètres de l'ANI : en jaune l'ANI instantané, en orange l'ANI moyen



La mesure de l'ANI n'est pas interprétable dans les situations suivantes : arythmie cardiaque, pacemaker (certains types), fréquence respiratoire inférieure à 9 cycles.min⁻¹, absence de respiration, respiration irrégulière (quand le sujet parle, rit ou tousse), utilisation de drogues ayant un effet sur l'activité cardiaque sinusale.

2. ÉTUDE SCIENTIFIQUE

L'étude scientifique que nous avons réalisée fait l'objet d'une soumission en vue d'une publication. Dans les pages suivantes, nous la reproduisons en langue anglaise qui va être utilisée pour sa diffusion scientifique.

Analgesia Nociception Index for the assessment of pain in critically ill patients

2.1. Abstract

Purpose: Pain assessment is associated with a decreased use of sedatives, better analgesia and important outcomes in Intensive-Care-Unit (ICU) patients but remains challenging, particularly in non-communicative patients. The use of a behavioural pain tool is recommended in these patients but needs sustained efforts to educate and train the ICU team before and after implementation because of the subjective nature of these clinical tools. This study measured the validity and performance of an electrophysiological tool based on the spectral analysis of heart rate variability, the Analgesia Nociception Index (ANI) which varies from 0 (minimal parasympathetic tone, maximal stress response and pain) to 100 (maximal parasympathetic tone, minimal stress response and pain).

Methods: Pain was assessed by a research investigator using the Behavioral-Pain-Scale (BPS) before, during and after routine care procedures in critically ill non-comatose patients, i.e. with a Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) \geq -3 who were unable to self-report their pain. Mean and Instant ANI were continuously recorded and blindly analyzed a-posteriori. Non-parametric tests were used for statistical analysis.

Results: 969 assessments of pain were performed in 110 patients (94% intubated, 46% under vasopressors). Instant ANI was the most discriminative pain tool contrary to Mean ANI that demonstrated poor psychometric properties to detect pain. It was moderately but significantly correlated with BPS ($r=-0.30$; 95%CI -0.37 to -0.25 ; $p<0.001$). For an Instant ANI threshold of 42.5, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were respectively 61.4%, 77.4%, 37.0%, and 90.4%. Instant ANI had no significantly different ability to change during turning and tracheal-suctioning of the patient compared to BPS but it changed significantly more importantly during patients' dressing change, compared to the BPS. Instant ANI value increased independently with age, obesity and severity of illness, as well as controlled mechanical-ventilation, vasopressors use and analgesia. Its value independently decreased when RASS and respiratory rate increased.

Conclusions: Instant ANI demonstrated good properties to detect pain during turning and tracheal suctioning in critically ill patients. Pending a randomized controlled trial comparing sedation-analgesia protocols based on ANI compared to actually recommended behavioral-pain-tools, ANI can be used when clinical tools cannot be used, i.e. in patients receiving neuromuscular-blocking-agents.

Key words: PAIN; PAIN MEASUREMENT; ANALGESIA; DELIRIUM; INTENSIVE CARE; CRITICAL CARE

2.2. Introduction

Pain is a frequent event in Intensive-Care-Unit (ICU) patients, with an incidence of up to 50% in medical as well as surgical patients [1-3]. Pain is associated with an acute stress-response including changes in neuro-vegetative system activity [4], neuro-endocrine secretion [5, 6] and psychological distress often manifested as agitation [7]. Improved pain management is associated with better patient outcomes in the ICU [1, 8-10]. However, pain remains currently under-evaluated and under-treated [11-13]. This relates to pain management being challenging in the ICU setting, particularly in patients unable to readily communicate their pain intensity, such as sedated patients and patients with delirium [14].

In these patients, clinical behavioural pain scales are used to standardise the assessment of pain and to adapt analgesics dose [1, 4, 8-10, 15]. However, these methods remain subjective, depending on the nurses' education, training and ability to use the clinical tools [16, 17]. Therefore, new objective tools, such as videopupillometry [18] or heart rate variability monitoring [19], have been developed to allow an objective assessment of pain in patients unable to communicate. Analgesia Nociception Index (ANI) measures heart rate variability from electrocardiographic (ECG) monitoring of the patient, providing after spectral analysis a number from 0 to 100. This number is an estimation of the balance between parasympathetic and sympathetic outflows: 100 means a high parasympathetic modulation (low stress level = low risk of pain), 0 means extremely low parasympathetic modulation (high stress level = high risk of pain). ANI has showed promising results in patients under general anesthesia during surgery [20], just after surgery in the recovery room [21] as well as recently in a small population of ICU patients who were deeply sedated [19]. However, no study has evaluated ANI in non comatose ICU patients, i.e. in the most frequent ICU population of patients, lightly sedated as recommended [15] or patients with delirium for whom pain assessment is highly challenging. Thus, we conducted a study to measure the validity of ANI in non comatose non communicant ICU patients, compared to the Behavioral Pain Scale (BPS) [22, 23] as the gold standard. Secondary endpoints were to evaluate variables that may impact ANI and its correlation with BPS.

2.3. Materials and methods

2.3.1. Ethics approval

The protocol was approved by the Ethics committee of Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée IV (N°ID - RCB : 2014-A00337-40; Protocol Version: March 19, 2014; Consent Version: April 17, 2014). Qualified as a “usual care protocol” according to French law, oral consent was required from the legally authorized representative or a proxy/surrogate decision maker (patient’s next of kin) who gave consent on the patient’s behalf, followed by patient’s consent as soon as patient would able to communicate.

2.3.2. Patient population

The study took place in the 16-bed medical-surgical ICU of the University of Montpellier Saint Eloi Hospital, an academic tertiary care hospital, from April 2014 to June 2015 (14 months). All consecutive patients ≥ 18 yrs old, mechanically ventilated or receiving vasopressors were eligible for enrolment if they had a Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [24-26] above -4 and were unable to self-rate their pain intensity with the Visually Enlarged 0-10 Numeric Rating Scale (0-10 V-NRS). This scale is adapted to ICU patients and demonstrated to be the most feasible self-report pain scale in the ICU setting [27]. Exclusion criteria were decision to withdraw life-support or unstable condition preventing planned routine procedures of care, as well as conditions precluding the use of ANI: absence of sinus cardiac rhythm, respiratory rate < 10 b/min.

2.3.3. Conduct of the study

Investigators daily screened patients for eligibility including RASS assessment, self-report pain ability by the patient and possibilities to plan any routine procedures of care with the bed-side nurse. After having obtained consent from the surrogate decision maker and having enrolled the patient into the study, investigators planned different procedures of care with the bed-side nurse including: 1) a dressing change of a central venous catheter or an arterial catheter, 2) a complete turning of the patient on both sides in order to wash the back and change the sheets, and 3) a tracheal suctioning if possible (intubated patients).

2.3.4. Data handling

2.3.4.1. Pain

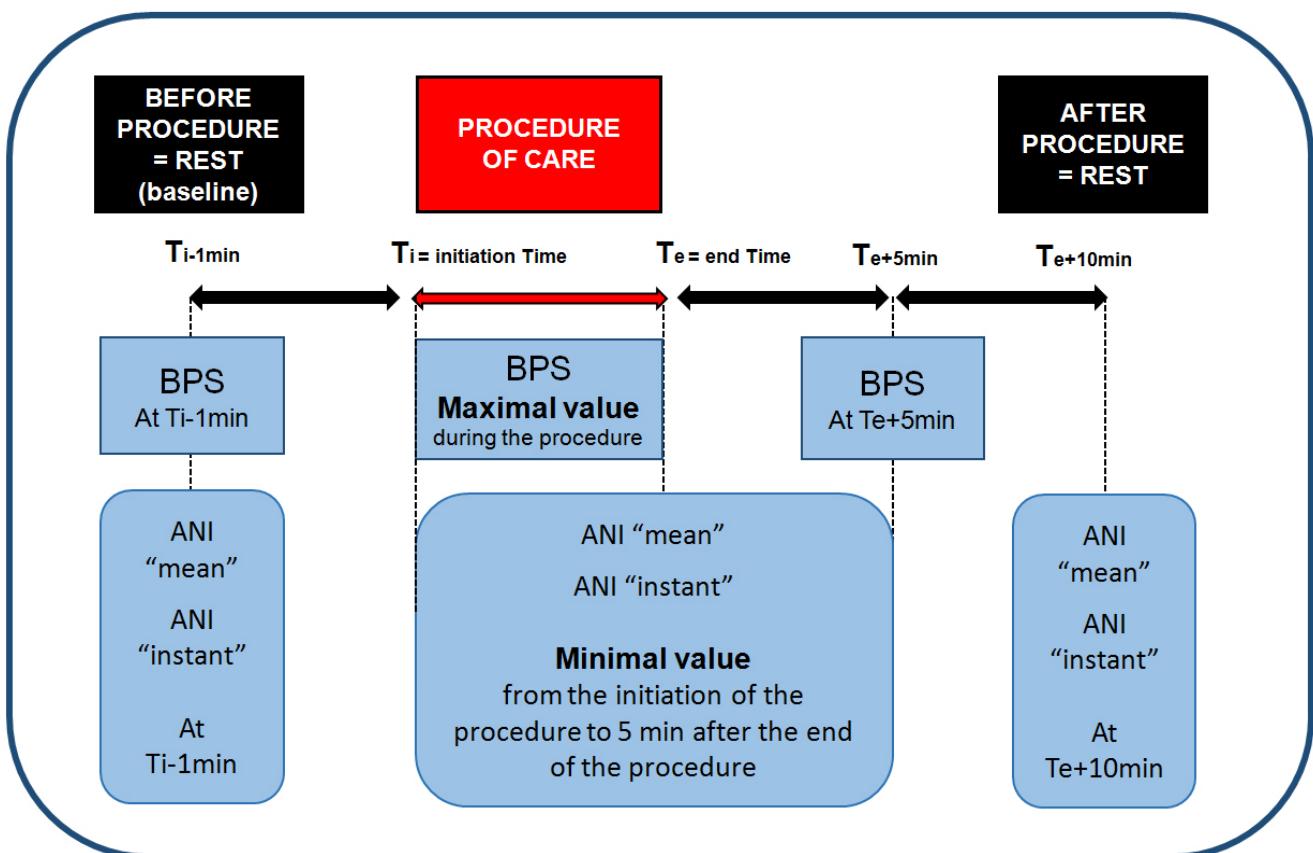
Pain was measured by two different ways : 1) clinically, using the BPS performed by a clinical investigator, 2) electrophysiologically, using the ANI. BPS was used independently to the ANI that was continuously recorded by the PhysioDoloris® monitor (MetroDoloris, Loos, France) at an acquisition frequency of 60 Hz. ANI data were subsequently extracted and analyzed by an independent research investigator based on the timing indicated by the clinical investigator on the ANI monitor. ANI is a non-invasive device that takes an ECG analogue output from the patient ICU monitor (S/5 Monitor, GE-Healthcare, Helsinki, Finland) and displays an average measurement of ANI [28]. The two ANI values provided by the monitor were analyzed after data extraction: 1) Mean ANI, an average of ANI calculated over the previous 4 min, and 2) Instant ANI, an average of ANI calculated over a shorter period of time (64 s). ANI is calculated from analysis of heart rate variability, which is based on small beat-to-beat oscillations of the heart rate. High-frequency fluctuations in heart rate (0.15–0.5 Hz) are mediated predominantly by changes in parasympathetic outflow during respiratory cycles, corresponding to the “respiratory sinus arrhythmia” [29]. Low-frequency fluctuations in heart rate are mediated by both parasympathetic and sympathetic activities. The ANI monitor uses mathematical analysis which

permits differentiation of sympathetic and parasympathetic effects [28]. The calculated values of ANI range from 100 to 0, based on the degree of parasympathetic activation. 100 means a high parasympathetic modulation (low stress level = low risk of pain) and 0 means extremely low parasympathetic modulation (high stress level = high risk of pain).

Pain assessments were made in three conditions for each patient: 1) at rest, before any procedure ; 2) during the procedure of care ; and 3) after the procedure. Design of the study was shown in figure 5.

Figure 5. Design of the study

Pain was measured by two different ways : 1) clinically, using the Behavioral Pain Scale (BPS) performed by a clinical investigator, 2) electrophysiologically, using the Analgesia Nociception Index (ANI). BPS was used independently to the ANI that was continuously recorded at an acquisition frequency of 60 Hz. ANI data were subsequently extracted and analyzed by an independent research investigator based on the timing indicated by the clinical investigator on the ANI monitor. The two ANI values provided by the monitor were analyzed after data extraction: 1) Mean ANI, an average of ANI values made over the previous 4 min, and 2) Instant ANI, an average of ANI values made over a shorter period of time (64 s). Pain assessments were made in three conditions for each patient: 1) at rest, before any procedure ; 2) during the procedure of care ; and 3) at rest, after the procedure. To take into consideration that ANI provides a measure during a period of time (4 min and 64 s for Mean and Instant ANI, respectively), minimal ANI values were determined within 5 min after the end of the procedure to take into account all the procedure; in the same way, after procedure's ANI values were determined 10 min after the end of the procedure to avoid any procedure's overlapping.



2.3.4.2. Demographic and medical data

Age, gender, height and weight, co-morbidities, and reason for admission to the ICU were recorded. Simplified Acute Physiological Score II (SAPS II) score [30] and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [31] were calculated within 24-hrs after ICU admission. Body Mass Index (BMI) was calculated as the ratio (kg/m^2) between weight (kg) and height squared (m^2). Type and doses of sedatives and analgesic drugs were collected before any procedures, as well as physiological parameters (heart and respiratory rates, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure, pulse oximetry) that were continuously measured through bedside. In addition to mechanical ventilator setting, Tidal volume was calculated as the ratio (ml/kg) between Tidal volume (ml) and Ideal Body Weight (kg) determined by usual formula [32]. Vigilance level was measured by investigators using the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [24-26].

2.3.5. Statistical analysis

2.3.5.1. Validity of ANI compared to BPS (Primary endpoint)

2.3.5.1.1. Discriminant validation

Discriminant validation was determined by comparing ANI obtained during different situations and stimuli, i.e. at rest and during a procedure (dressing change, turning, suctioning). The same method was used for BPS score. Mann-Whitney-Wilcoxon's test was used to test the difference between two different situations.

2.3.5.1.2. Correlation with BPS

Spearman's test was used to measure the correlation between Mean or Instant ANI values and BPS scores.

2.3.5.1.3. Statistical measurements of ANI's performance

Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value and Negative Predictive Value were calculated according to standardized definitions [33, 34]. To determine relevant thresholds of Mean and Instant ANI values, Receiving Operator Characteristics (ROC) curves were constructed based on the definition of pain by a BPS ≥ 5 according to previous definition of "at least moderate pain intensity" and validity studies [3, 22, 23]. BPS was used as the Gold standard to measure pain in the present population of ICU patients unable to communicate according to guidelines [15, 35, 36]. With the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) [37], BPS has demonstrated the best psychometric properties among different behavioural pain tools [16, 38], and an important responsiveness highlighting its advantage for research [16]. To compare ANI and BPS, ROC curves were constructed using the procedure as the Gold standard. The Delong's test for paired data was used to compare the area under the curve (AUC) for ANI to the AUC for BPS.

2.3.5.2. Variables associated with ANI value

A mixed regression model was used to determine which baseline patients' variables would be associated with a greater or a lower ANI value by univariate and multivariate analysis. Variables whose p value were under 0.10 (univariate analysis) were considered for a multivariate analysis. Stepwise selection was used to determine the final regression model (according to the Bayesian Information Criterion).

2.3.5.3. Power analysis

The number of patients needed to be included for analysis was determined according to the primary endpoint. Expecting ANI to have a sensitivity of at least 80% based on previous data in patients studied in a postanesthesia care unit [21], and expecting that 75% of patients would have a BPS ≥ 5 during a procedure of care [23], with an estimation of $\pm 7\%$ (half-distance of the 95% Confidence Interval), 102 paired measurements of ANI and BPS were necessary for each procedure of care.

2.3.5.4. Presentation of data

Quantitative data are shown as medians and 25th-75th percentiles. A p-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant. Data were analysed using the SAS software version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) and the R software version 3.2.3.

2.4. Results

During the study period, a total of 969 measurements of pain were done in the 110 patients included in the analysis. A consort flow chart of patient enrolment is shown in Figure 6. The 103 intubated patients were assessed for pain (BPS and ANI) before, during and after 103 turnings, 103 dressing changes and 103 tracheal suctioning. The 7 non intubated patients were assessed for pain during 7 turnings and 7 dressing changes (Figure 6). Table 1 summarises patients' demographic and medical characteristics.

Figure 6. Study flow chart

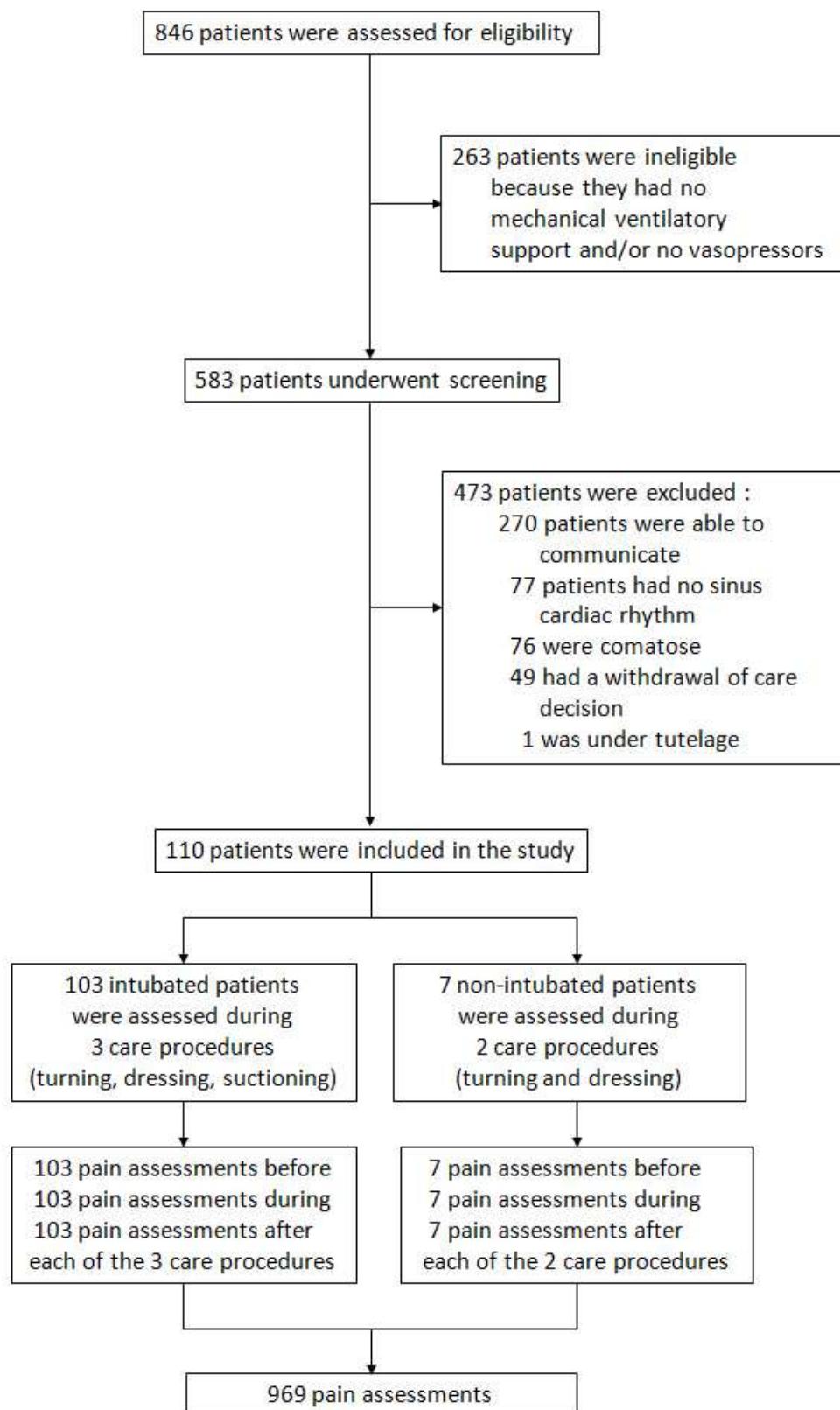


Table 1**Demographic and medical characteristics of the 110 patients included for analysis****Medical history and characteristics upon admission****to ICU**

Age (years)	61 [51-68]
Sex (F/M)	34/76
Body Mass Index (kg.m ⁻²)	25 [22-30]
Body Mass Index ≥ 30 kg.m ⁻² , n (%)	27 (25%)
Arterial Hypertension, n (%)	42 (38%)
Diabetes, n (%)	24 (22%)
Chronic pain syndrome, n (%)	14 (13%)
Reason for admission to the ICU	
<i>Medical</i> , n (%)	58 (53%)
<i>Surgical (from operating room)</i> , n (%)	43 (39%)
<i>Surgical (from ward)</i> , n (%)	9 (8%)
SAPS II score	47 [36-58]
SOFA score	9 [6-12]

Characteristics upon enrolment into the study

Time between admission to ICU and enrolment (days)	2 [1-5]
Vigilance status	
<i>Median RASS level</i>	-1.50 [-3.00 ; -1.00]
<i>RASS level= 0, n (%)</i>	13 (12%)
<i>RASS level> 0, n (%)</i>	2 (2%)
<i>RASS level< 0, n (%)</i>	95 (86%)
Physiological parameters	
<i>Heart Rate (b/min)</i>	90 [70-101]
<i>Systolic arterial pressure (mmHg)</i>	127 [116-139]
<i>Diastolic arterial pressure (mmHg)</i>	64 [57-70]
<i>Mean arterial pressure (mmHg)</i>	86 [78-92]
<i>Respiratory Rate (b/min)</i>	20 [16-24]
<i>Oxygen saturation (%)</i>	99 [97-100]

To be continued

Therapeutics

Invasive mechanical ventilation, n (%)	103 (94%)
<i>Assist Control Volume, n/N (%)</i>	37/103 (36%)
<i>Pressure Support Ventilation, n/N (%)</i>	66/103 (64%)
<i>Tidal volume (ml/kg of Ideal Body Weight)</i>	7 [6-9]
<i>Plateau pressure (cm H2O)</i>	16 [14-22]
<i>Positive End Expiratory Pressure (cm H2O)</i>	6 [5-8]
Vasopressors, n (%)	51 (46%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)</i>	0.2 [0.1-0.4]
Sedation, n (%)	58 (53%)
<i>Propofol, n/N (%)</i>	53/58 (91%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)</i>	21.5 [16.4-34.5]
<i>Midazolam, n/N (%)</i>	4/58 (7%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)</i>	2.9 [2.3-4.5]
<i>Ketamine, n/N (%)</i>	1/58 (2%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)</i>	8.0 [8.0-8.0]
Analgesia, n (%)	71 (65%)
Sufentanil, n/N (%)¶	30/71 (42%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)</i>	0.1 [0.1-0.2]
WHO's step I-II analgesics	
<i>Acetaminophen, n/N (%)¶</i>	14/71 (20%)
<i>Dose ($\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$)</i>	51.9 [47.1-64.5]
<i>Nefopam, n/N (%)¶</i>	25/71 (35%)
<i>Dose ($\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$)</i>	1.6 [1.4-1.9]
<i>Tramadol, n/N (%)¶</i>	26/71 (37%)
<i>Dose ($\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$)</i>	5.1 [4.4-6.5]

Continuous data are expressed in median [25th-75th percentiles].

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale

* Major opioids included sufentanil (n=30) and remifentanil (n=1)

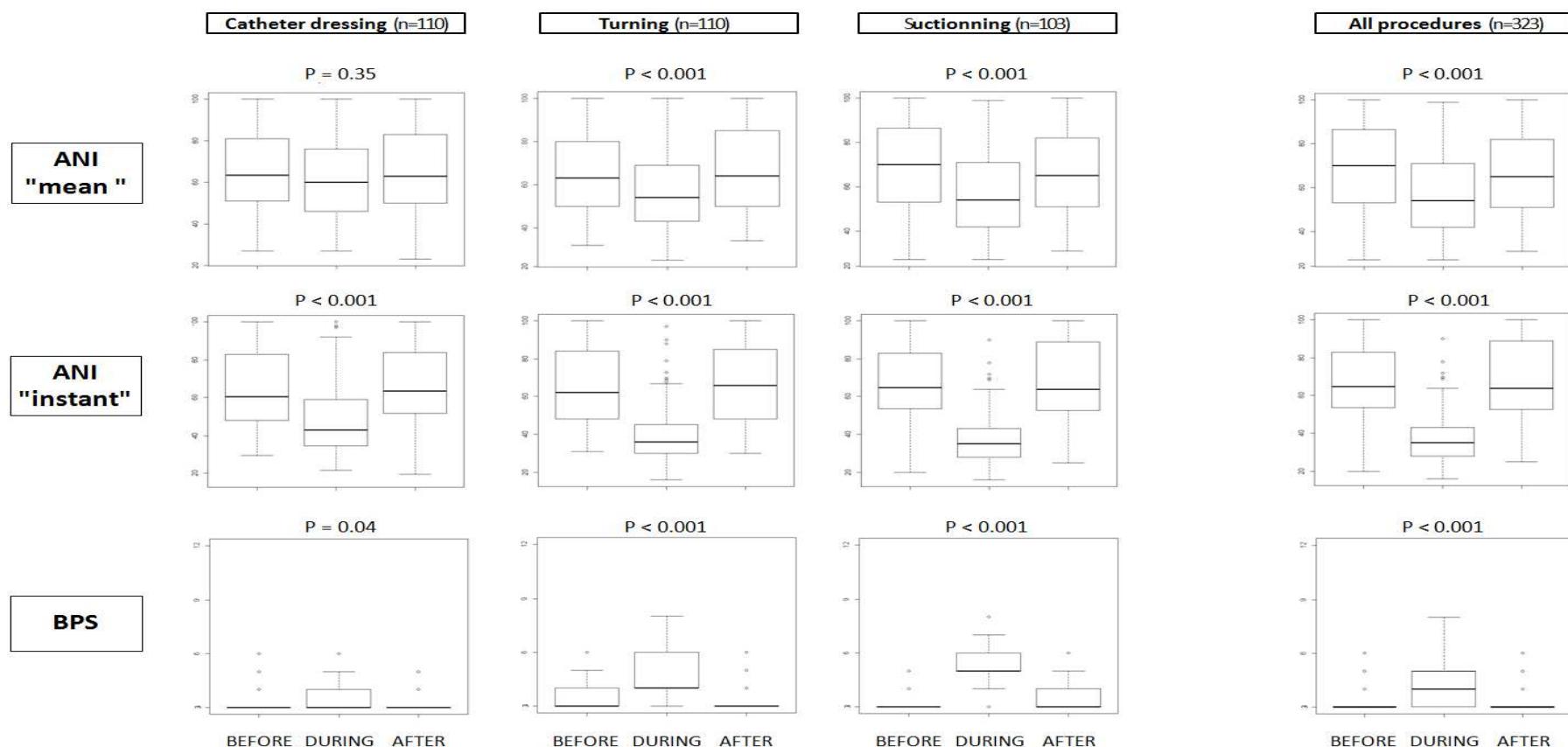
¶ Percent sum differs from 100% because some patients might receive several analgesics.

2.4.1. Discrimant validation

Figure 7 shows the median scores of Mean ANI, Instant ANI and BPS according to different situations. There was a significant change in measurements provided by each of the 3 pain tools ($p=0.04$ to $p < 0.001$), except for Mean ANI during the dressing change ($p=0.35$). Mean and Instant ANI decreased while BPS increased during the three procedures. When the medians and inter-quartile ranges measured during the procedures were compared to those measured before or after the procedures, it appeared that Instant ANI was the most discriminative pain tool while Mean ANI was poorly discriminative (Figure 7).

Figure 7. Median values of “mean” ANI, “instant” ANI and BPS before, during and after three different care procedures

This figure shows the median scores of the 3 tools according to different situations: before, during and after 3 different care procedures: a dressing change of a central venous or arterial catheter (all patients, n=110), a patient's turning for washing and changing sheets (all patients, n=110) and an endotracheal suctioning in intubated patients (n=103). The rights figures show pooled data from the three procedures. There was a significant decrease in mean ANI and instant ANI during the procedure compared to before and after the procedures, except for mean ANI during the catheter's dressing change (NS). BPS significantly increased during each of the three procedures. Considering the box plots, instant ANI demonstrates a good discriminative validity during procedures while mean ANI was poorly discriminative. ANI: Analgesia Nociceptive Index; BPS: Behavioral Pain Scale



2.4.2. Correlation of ANI with BPS

Figure 8 shows the correlation between BPS and each type of ANI measurement (Mean ANI and Instant ANI). The correlation between BPS and Mean ANI was low but significant ($r = -0.11$; 95% CI – 0.05 to – 0.17; $p<0.001$). The correlation between BPS and Instant ANI was more important than for the Mean ANI but only moderate ($r = -0.30$ (95% CI – 0.37 to – 0.25); $p<0.001$).

2.4.3. Measurements of ANI's performance

Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value and Negative Predictive Value were calculated according to relevant thresholds of Mean and Instant ANI values determined by analysis of ROC curves (Figure 9). BPS was used as the Gold Standard to define pain.

The ROC curve for the Mean ANI was closed to the central line with an Area Under the Curve (AUC) of 0.57 (95% CI: 0.53 to 0.62). AUC for the Instant ANI was more important: 0.73 (95% CI: 0.68 to 0.77). For an Instant ANI threshold of 42.5, the sensitivity and specificity were 61.4% and 77.4%, respectively, the positive predictive value was 37.0%, and the negative predictive value was 90.4%.

Figure 8. Correlation between ANI and BPS

This figure shows the correlation graph between mean ANI and BPS (left panel) and instant ANI and BPS (right panel). Both demonstrated significant but low to moderate correlations with BPS (Spearman's test). Instant ANI demonstrated a better correlation than mean ANI. All 969 paired measurements of ANI and BPS were taken into account for analysis.

ANI: Analgesia Nociceptive Index; BPS: Behavioral Pain Scale

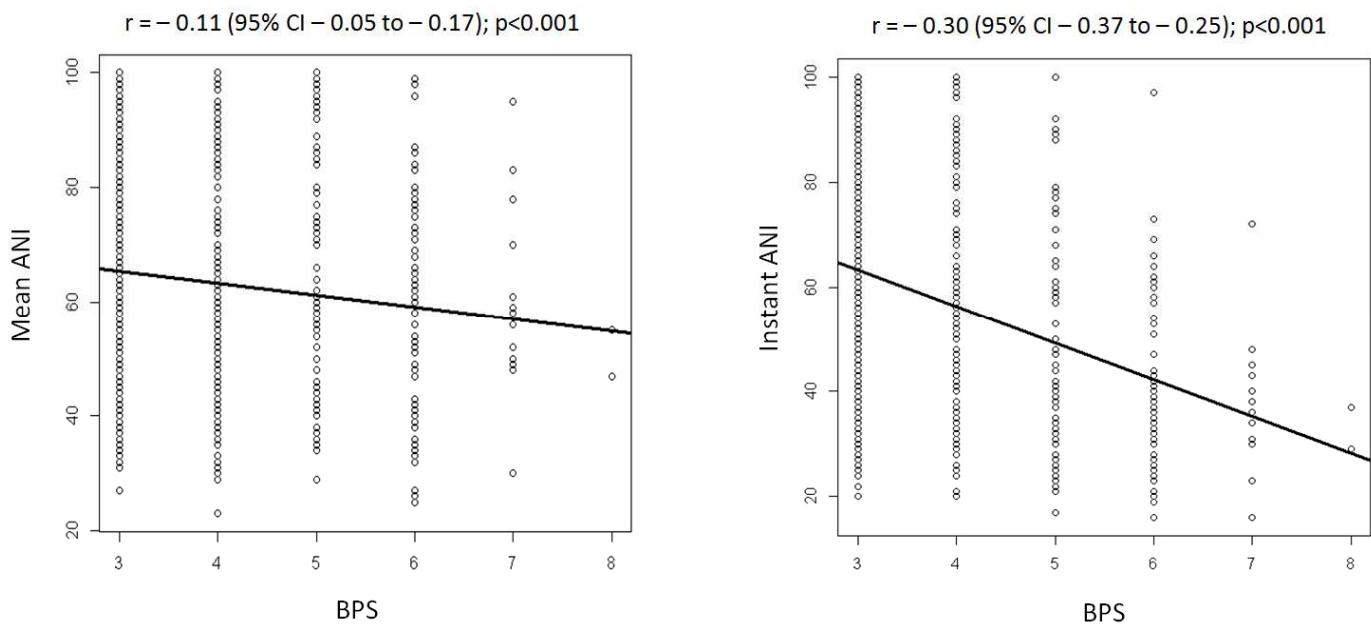
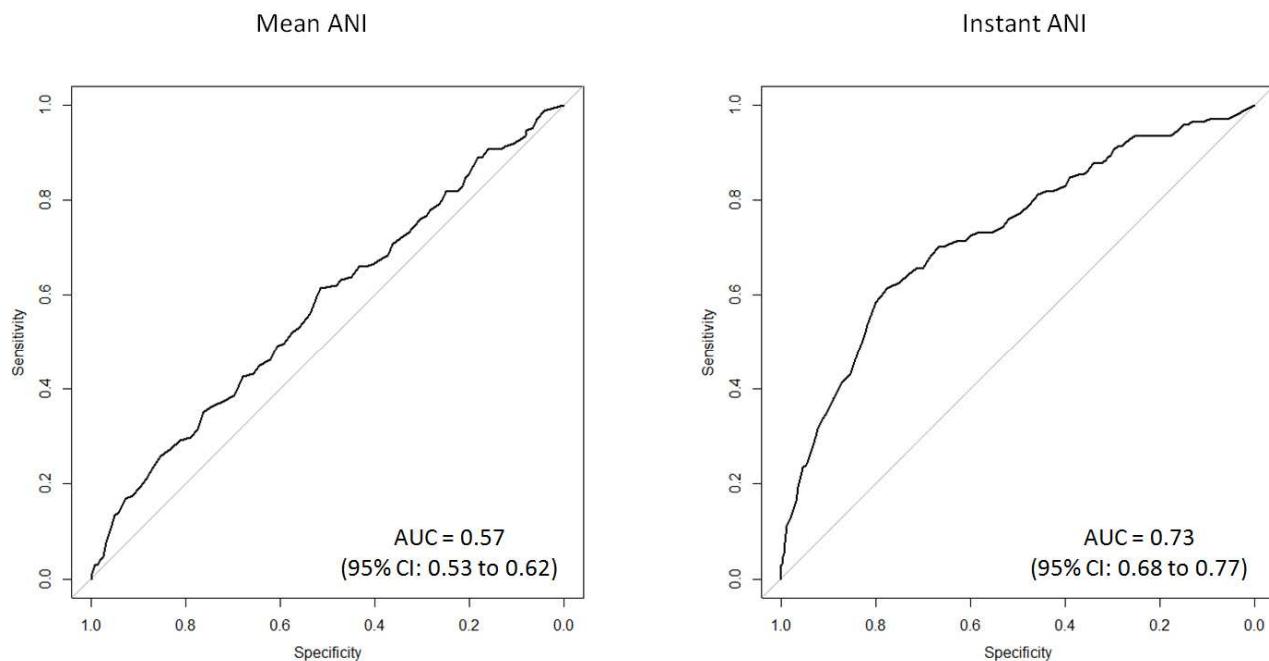


Figure 9. Receiver operating characteristics (ROC) curves for ANI associated with pain defined by a BPS score ≥ 5

All 969 paired measurements of instant ANI and BPS were included for analysis.

ROC curve for mean ANI (left panel) demonstrated that mean ANI was poorly predictive of pain defined by a BPS ≥ 5 (sensitivity 61.4%, specificity 51.5%, positive predictive value 21.3%, negative predictive value 86.2%, at a mean ANI threshold of 62.5). ROC curve for instant ANI (right panel) demonstrated that instant ANI was more predictive than mean ANI (sensitivity 61.4%, specificity 77.4%, positive predictive value 37.0%, negative predictive value 90.4%, at an instant ANI threshold of 42.5). ANI: Analgesia Nociceptive Index; BPS: Behavioral Pain Scale; AUC: Area under the curve



To compare the capacity of Instant ANI and BPS to change during a given procedure, the ROC curves were also constructed using each of the three procedures as the Gold standard. The AUCs were not significantly different between Instant ANI and BPS for turning and suctioning (Figure 10). For dressing change, Instant ANI had a significantly greater AUC than the BPS (Figure 10).

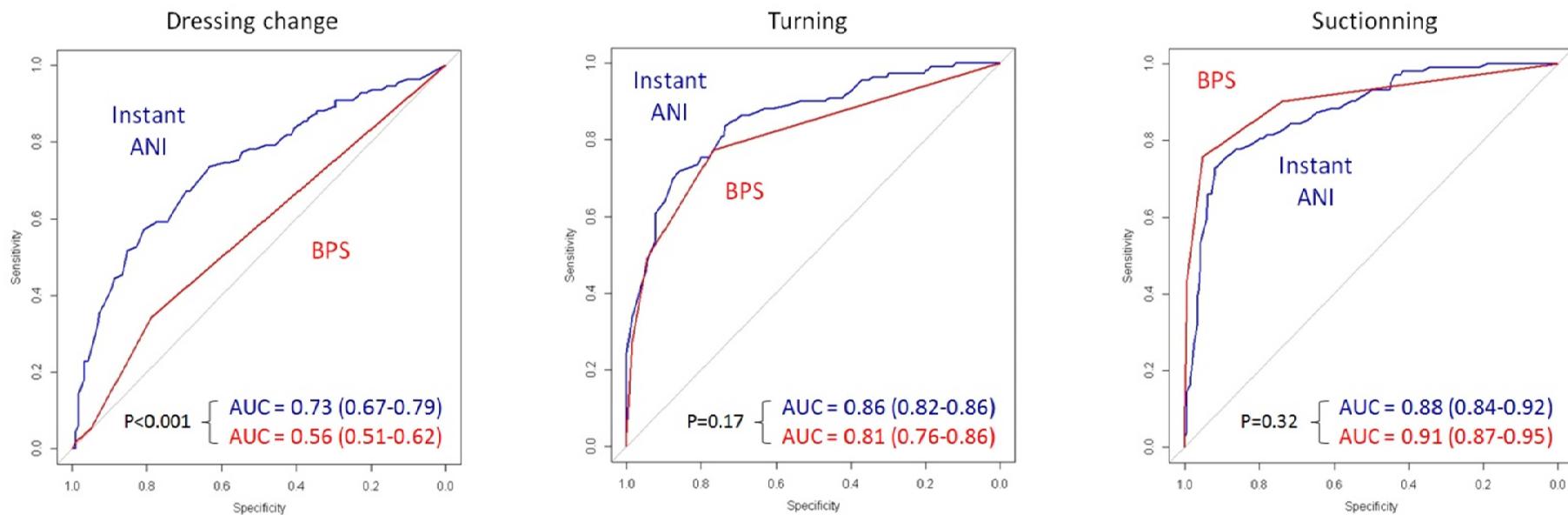
Figure 10. Receiver operating characteristics (ROC) curves for BPS and “Instant” ANI associated with procedures

All paired measurements of BPS and instant ANI obtained before during and after each of the three procedures of care (catheter's dressing change: n=330 paired measurements; turning: n=330 paired measurements; endotracheal suctioning: n=309 paired measurements) were included for analysis.

All 969 paired measurements of instant ANI and BPS were taken into account for analysis.

Instant ANI was more predictive of dressing change than BPS (right panel, $p<0.001$ for comparison between areas under the curves, Delong's test). No significant difference was shown between Instant ANI and BPS for prediction of turning (middle panel) and suctioning (right panel).

Thresholds determined by ROC analysis for dressing change, turning and suctioning were ≤ 45.5 , 42.5 and 42.5 for Instant ANI, and ≥ 4 , 4 and 5 for BPS, respectively.



2.4.4. Variables associated with ANI values

Table 2 shows univariate and multivariate analysis of variables associated with Instant ANI values. The timing of measurement (before and after the procedures compared to during the procedure) was independently associated with a greater ANI value, as well as 3 demographic or medical variables (age, obesity, and severity of illness) and 3 therapeutic variables (assist controlled ventilation, vasopressors use, and analgesia with acetaminophen). Two physiological variables were independently associated with a lower ANI value: RASS level, and respiratory rate.

Table 2

Univariate and multivariate analysis of variables associated with “Instant” ANI values

Variable	Univariate analysis					Multivariate analysis				
	Estimate	Standard Error	95% CI		Pr > t	Estimate	Standard Error	95% CI		Pr > t
Age (1 year)	0.21	0.05	0.12	0.31	<0.001	0.22	0.04	0.14	0.30	<0.001
Sex M	Ref									
Sex F	-1.04	1.59	-4.16	2.08	0.51					
BMI < 30 kg.m ⁻²	Ref					Ref				
BMI ≥ 30 kg.m ⁻²	8.23	1.69	4.91	11.55	<0.001	8.78	1.42	6.00	11.57	<0.001
Hypertension : No	Ref									
Hypertension : Yes	5.03	1.50	2.08	7.98	<0.001					
Diabetes : No	Ref									
Diabetes : Yes	3.18	1.79	0.32	6.69	0.07					
Chronic pain : No	Ref									
Chronic pain: Yes	2.97	2.20	-1.35	7.29	0.18					
Type of ICU admission										
<i>Surgical from ward</i>	Ref									
<i>Surgical from OR</i>	-0.63	2.79	-6.11	4.85	0.82					
<i>Medical</i>	-2.28	2.73	-7.65	3.08	0.40					
SAPS II score (1 point)	0.15	0.05	0.06	0.24	<0.001	0.17	0.04	0.08	0.25	<0.001
SOFA score (1 point)	0.13	0.18	-0.22	0.49	0.47					
RASS (1 point)	-2.34	0.67	-3.64	-1.03	<0.001	-1.25	0.63	-2.48	-0.01	0.04
Heart Rate (1 b/min)	-0.09	0.04	-0.16	-0.02	0.01					
Mean Arterial Blood Pressure (1 mmHg)	-0.27	0.06	-0.39	-0.15	<0.001					
Respiratory Rate (1 b/min)	-0.43	0.10	-0.63	-0.22	<0.001	-0.29	0.09	-0.47	-0.11	0.002
Oxygen saturation (1%)	-0.08	0.34	-0.74	0.58	0.81					
Ventilatory support										
Not intubated	Ref					Ref				
Pressure support	7.47	3.63	0.35	14.58	0.04	4.24	3.22	-2.08	10.56	0.19
Assist control ventilation	11.29	3.72	0.39	18.58	0.003	8.71	3.43	1.97	15.45	0.02
Tidal volume (1 ml/kg of Ideal body weight)	0.27	0.36	-0.43	0.98	0.45					
Plateau airway pressure (1 cmH ₂ O)	0.16	0.18	-0.20	0.53	0.38					
Positive End Expiratory Pressure (1 cmH ₂ O)	1.44	0.39	0.68	2.21	<0.001					
Vasopressors : No	Ref					Ref				
Vasopressors : Yes	6.91	1.45	4.06	9.76	<0.001	2.74	1.34	0.11	5.38	0.04
Norepinephrine dose (1 μ g.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	-1.59	3.38	-8.22	5.05	0.64					

To be continued

Variable	Estimate	Standard Error	95% CI		Pr > t	Estimate	Standard Error	95% CI		Pr > t
Sedation : No	Ref									
Sedation : Yes	1.31	1.47	-1.57	4.20	0.37					
<i>propofol</i> : No	Ref									
<i>propofol</i> : Yes	3.06	1.46	0.19	5.94	0.04					
<i>midazolam</i> : No	Ref									
<i>midazolam</i> : Yes	-4.46	3.88	-12.07	3.15	0.25					
<i>propofol dose</i> ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	-0.03	0.06	-0.14	0.09	0.68					
<i>midazolam dose</i> ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	-1.27	0.99	-3.28	0.74	0.21					
Analgesia : No	Ref									
Analgesia : Yes	3.72	1.54	0.70	6.74	0.02					
<i>acetaminophen</i> : No	Ref					Ref				
<i>acetaminophen</i> : Yes	3.77	2.18	-0.50	8.05	0.08	5.66	1.82	2.09	9.24	0.002
<i>nefopam</i> : No	Ref									
<i>nefopam</i> : Yes	0.85	1.75	-2.58	4.27	0.63					
<i>tramadol</i> : No	Ref									
<i>tramadol</i> : Yes	-1.07	1.71	-4.43	2.29	0.53					
<i>major opioids</i> : No	Ref									
<i>major opioids</i> : Yes	-0.11	1.62	-3.29	3.07	0.95					
<i>acetaminophen dose</i> ($\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$)	-0.02	0.14	-0.30	0.26	0.88					
<i>nefopam dose</i> ($\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$)	-6.18	3.49	-13.05	0.69	0.08					
<i>tramadol dose</i> ($\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$)	-2.32	0.89	-4.08	-0.56	0.01					
<i>sufentanil equivalent dose</i> ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	-15.29	5.86	-26.82	-3.76	0.01					
Type of procedure										
Turning	Ref									
Suctioning	0.92	1.81	-2.63	4.46	0.61					
Dressing change	2.98	1.78	-0.50	6.47	0.09					
Timing										
During the procedure	Ref									
Before the procedure	23.76	1.55	20.71	26.80	<.001	23.05	1.48	20.13	25.96	<.001
After the procedure	24.89	1.55	21.84	27.94	<.001	24.23	1.48	21.32	27.14	<.001

TABLE 2. Univariate and multivariate analysis of variables associated with “Instant” ANI values

This table shows the variables associated with Instant ANI values by univariate and multivariate analysis. Only variables for which a p value was < 0.10 were taken into account for multivariate analysis. If a qualitative variable has a positive (negative) estimate number this means that ANI value increases (decreases) when the variable is present. If a continuous variable has a positive (negative) estimate number this means that ANI value increases (decreases) for every unity of the continuous variable.

BMI: Body Mass Index; ICU: Intensive Care Unit; SAPS II: Simplified Acute Physiological Score II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale

2.5. Discussion

The main findings of this study are that Instant ANI is effective to detect pain during nursing procedures in critically ill patients. Instant ANI changes more frequently than BPS during dressing change and is moderately but significantly correlated with BPS. An Instant ANI ≥ 43 has a negative predictive value of 90% to not be associated with a BPS ≥ 5 . Several medical, physiological and therapeutic parameters independently impact on ANI value. Contrary to Instant ANI, Mean ANI is not a reliable tool to detect pain in ICU patients.

Pain is one of the most stressful events experienced by patients during their ICU stay [39-41]. Along with delirium, pain is one other neuropsychological event for which an accurate management is highly recommended in ICU patients [15]. Improved pain management based on an accurate assessment of patient's pain intensity is associated with better patient outcomes [1, 8-10]. Sequential studies using the BPS performed in surgical and medical ICUs reported that a multidisciplinary (nurse and physician) protocol to diagnose and manage pain, agitation and delirium was associated with a reduced duration of mechanical ventilation [1, 10], ICU acquired infections [1], length of stay in ICU and hospital as well as 30-day mortality [10]. A large multicenter observational study in 1,144 mechanically ventilated patients, in whom BPS was the most frequently used tool, showed that pain assessment was associated with reduced duration of mechanical ventilation and length of stay in ICU [9]. That could be explained in part by a reduced use of sedatives and a greater use of analgesics [9], as also shown after the implementation of the other well validated behavioural pain tool, the CPOT [42, 43]. These studies suggested that standardising pain assessment in critically ill patients could allow for a better match between analgesics requirements and administration. Therefore, pain management is highly challenging in the ICU setting and determining the most valid and reliable tool is paramount before any implementation of an analgesia protocol into a multidisciplinary team [15]. Team's preference regarding the choice of a pain tool should also be taken into account but a consensus is difficult to reach because of the subjective nature of these tools [16].

Electrophysiological monitoring of pain should be considered for the management of pain to avoid issues related to inter-rater agreement, especially in the ICU setting where a high number of caregivers work together sharing the same patients. Also some of the electrophysiological tools, such as videopupillometry, are more sensitive to detect physical stimulations than clinical behavioural tools [44]. However, the literature is contrasted regarding the ability of videopupillometry to detect pain related to nursing procedures in ICU patients [45]. Contrary to videopupillometry, ANI is an electrophysiological tool that allows a continuous monitoring of pain. The present study shows that ANI has the best discriminant property compared to BPS, showing that the medians and interquartile range of values were more clearly different during procedures than during rest times (Fig. 7). ANI is also more sensitive than BPS to change during some procedures (dressing change) but it changes very closely to BPS during patients' turning and tracheal suctioning (Fig. 10). The two latter procedures are the most common painful procedures experienced by the patient during the ICU stay [3, 13, 46-48]. A multidisciplinary quality-improvement study based on clinical pain tools along with an analgesia protocol showed that decreased incidence in severe pain while turning ICU patients was associated with decreased adverse outcomes [4]. Thus, future studies should measure the impact of analgesia protocols based on the ANI monitoring compared to the standard of care (BPS or CPOT). If ANI is more sensitive than BPS, this could lead to an increased use of analgesics and a decreased use of sedatives. In addition to a better patients' analgesia, this could also improve patients' outcomes because sedatives are associated with delirium [49, 50] as well as prolonged mechanical ventilation and length of stay in ICU and hospital [15, 51]. In the other hand, a too sensitive pain tool might be associated with an overuse of analgesics included opioids and their related side-effects. Such randomized control trials would answer the question of which strategy has the best benefit/risk ratio for the patients. They will also take into account the feasibility for ICU teams to follow protocols based either on subjective or objective pain tools.

The main limit of ANI is that heart rate variability is an indirect unselective measure of stress, including various sources of stress such as pain but also anxiety and fear. A recent study in 20 healthy volunteers reported a significant decrease in ANI values after different types of nociceptive stimuli including a placebo stimulation or even the

information of the stimulation alone without any effective stimulation [52]. Thus, ANI is dependant of patient's awareness. Heart rate variability has been used recently in this way to constructed a prototype aimed at monitoring sedation in ICU patients [53]. The present study shows that ANI decreases as the RASS level increases, i.e. when patient's awareness increases (Table 2). This has not been showed before because the only recent study already published in ICU patients by Broucqsault-Dedrie et al. excluded lightly sedated patients, enrolling 41 deeply sedated patients [19]. In this study, ANI significantly changed during the procedure (turning) without any significant correlation between ANI and BPS [19]. This could be explained by the inclusion of comatose patients in whom pain behaviour is drastically impaired [44]. Studies assessing the psychometric properties of BPS enrolled mostly non comatose non communicant patients, such as patients who are lightly sedated or patients with delirium [16, 23]. Pain is probably more important to treat in non comatose patients because the patient's consciousness of pain is more likely, with a possible link between pain and other stressors such as anxiety, insomnia and delirium [41]. Another explanation is that ANI would be modified by delirium or impaired cognition but a study showed that heart rate variability was not significantly different in ICU patients with and without delirium [54].

The present study showed other factors that were independently associated with ANI (Table 2). ANI value was significantly lower when respiratory rate increased. This is consistent with the nature of ANI that decreases when pain, stress response, and sympathetic tone increase. Beside, ANI is determined by changes in the parasympathetic tone related to ventilation cycle (sinus arrhythmia) [28, 29]. The consequence is that ANI needs a respiratory rate ≥ 10 b/min to be accurate, the case in patients enrolled in our study. Heart rate variability is determined mostly by changes in intrathoracic pressures rather than respiratory rate [29]. In the present study, airway pressures and Tidal volume were not independently associated with ANI values contrary to respiratory rate and spontaneous ventilation (extubated patients or patients in pressure support ventilation). In all, the association shown between ANI value and respiratory rate could be explained by a higher stress response in patients breathing spontaneously [55] and/or with a higher respiratory rate.

In the other hand, ANI increased with acetaminophen use, age and obesity. Acetaminophen use could be explained because of a significant analgesic effect in ICU patients [56] but also because patients only treated by acetaminophen would be less likely to have pain before the study time than patients receiving more effective analgesics [13]. In other words, the most effective analgesia can be associated with a greater pain intensity in observational non randomized studies [13]. The association between age, obesity and ANI could be explained by an impaired regulation of the neurovegetative system (dysautonomia) in older and/or obese patients. However, if there is a statistical trend in univariate analysis in the association between ANI and potential cofactors related to dysautonomia (hypertension and/or diabetes), only age and obesity were significant after multivariate analysis (Table 2). Greater ANI values could be explained by greater pain thresholds in older [57] as well as in obese patients [58]. Broucqsault-Dedrie's study also found that age was independently associated with ANI [19]. However, obesity was not assessed. Obese patients may experience lower pain intensity because of a protective effect of fat against pressure pain [59], or a possible anti-nociceptive state related to hormonal changes related to obesity [60]. Finally, ANI increased with severity of illness, and the use of vasopressors, as previously reported in the Broucqsault-Dedrie's study [19]. As in this study, patients receiving vasopressors in the present study had a significantly lower RASS level than others: -2 [-3 to -1] vs. -1 [-2 to -1], p < 0.001. This could explain that the most critically ill patients were also more sedated with a decrease perception of stress. However, vasopressors use was independently associated with higher ANI in the present study after adjustment on RASS level. Other factors like sepsis might explain this result as heart rate variability is modified early in infected patients [61].

Our study has several limitations. As mentioned above, because of the observational design of the study, explanation of factors associated with ANI can only generate some hypotheses pending the results of physiological studies that would address these questions. Also, randomized controlled trials are mandatory to measure the impact of ANI compared to behavioural pain tools that are presently recommended but less sensitive than electrophysiological methods to detect changes during procedures. Thirdly, because ANI provides a value calculated on a large period of time (1 to 4 min), the moderate correlation between ANI and BPS could be explained

by a possible imperfect match between the time of pain measurement with the BPS and the time of measure by ANI recording.

3. CONCLUSIONS

Contrary to anaesthesia care, Mean ANI is not a reliable tool to detect pain in critically ill patients and should not be used in the ICU setting. On the other hand, Instant ANI is effective to detect pain during common procedures of care in ICU patients (turning, tracheal-suctioning). Instant ANI is more sensitive to change during smaller stimulations (dressing change) than recommended clinical behavioural pain tools such as the BPS.

In addition to age, obesity, severity of illness, use of vasopressors and mechanical ventilation that significantly impact ANI value and need further physiological studies to explain this association, ANI significantly decreased with a higher patient's awareness. This could be explained in part that the fact that ANI measures unselective sources of stress included pain and anxiety. Therefore, randomized controlled trials are needed to measure the impact of a sedation-analgesia protocol based on ANI compared to recommended behavioural pain tools (standard of care) on the sedative use and its related outcomes (delirium, duration of mechanical ventilation, length of stay in the hospital). However, pending the results of such studies, ANI can already be used when clinical tools cannot be used, i.e. in patients receiving neuromuscular-blocking-agents. An Instant ANI equal or superior to 43 should be targeted in these patients because of a negative predictive value of 90% to not be associated with pain.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P, Mann C, Lefrant J, Eledjam J: **Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit.** *Crit Care Med* 2006, **34**(6):1691-1699.
2. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam JJ, Jaber S: **A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients.** *Anesthesiology* 2007, **107**(5):858-860.
3. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, Binhas M, Genty C, Rolland C, Bosson JL *et al:* **Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study.** *Anesthesiology* 2007, **106**(4):687-695.
4. de Jong A, Molinari N, de Lattre S, Gniadek C, Carr J, Conseil M, Susbielles MP, Jung B, Jaber S, Chanques G: **Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project).** *Crit Care* 2013, **17**(2):R74.
5. Page G, Blakely W, Ben-Eliyahu S: **Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats.** *Pain* 2001, **90**(1-2):191-199.
6. Greisen J, Juhl CB, Grofte T, Vilstrup H, Jensen TS, Schmitz O: **Acute pain induces insulin resistance in humans.** *Anesthesiology* 2001, **95**(3):578-584.
7. Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault P, Eledjam J: **A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes.** *Chest* 2005, **128**(4):2749-2757.
8. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ: **An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay.** *J Trauma* 2008, **65**(3):517-526.
9. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J, Investigators D: **Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study.** *Anesthesiology* 2009, **111**(6):1308-1316.
10. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP: **Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates.** *Anesth Analg* 2010, **111**(2):451-463.
11. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C: **Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey.** *Crit Care* 2007, **11**(6):R124.
12. Reschreiter H, Maiden M, Kapila A: **Sedation practice in the intensive care unit: a UK national survey.** *Crit Care* 2008, **12**(6):R152.
13. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, Roche-Campo F, Mancebo J, Divatia JV, Soares M *et al:* **Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain(R) study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2014, **189**(1):39-47.
14. Joffe AM, Hallman M, Gelinas C, Herr DL, Puntillo K: **Evaluation and treatment of pain in critically ill adults.** *Semin Respir Crit Care Med* 2013, **34**(2):189-200.
15. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM *et al:* **Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit.** *Crit Care Med* 2013, **41**(1):278-280.
16. Chanques G, Pohlman A, Kress JP, Molinari N, de Jong A, Jaber S, Hall JB: **Psychometric comparison of three behavioural scales for the assessment of pain in critically ill patients unable to self-report.** *Crit Care* 2014, **18**(5):R160.
17. Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, Nachtigall I, Wernecke KD, Spies CD: **How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study.** *Intensive Care Med* 2012, **38**(12):1974-1981.

18. Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, Payen D: **The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit.** *Anesth Analg* 2015, **120**(6):1297-1300.
19. Broucqsault-Dedrie 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.
20. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Hocker J, Bein B: **Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia.** *Br J Anaesth* 2013, **110**(6):1024-1030.
21. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Begou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, Allaouchiche B: **Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI).** *Br J Anaesth* 2013, **111**(3):453-459.
22. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C: **Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale.** *Crit Care Med* 2001, **29**(12):2258-2263.
23. Chanques G, Payen JF, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, Cissé M, Lefrant JY, Jaber S: **Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale.** *Intensive Care Med* 2009, **35**:2060-2067.
24. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O_Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK: **The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**(10):1338-1344.
25. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R *et al*: **Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).** *JAMA* 2003, **289**(22):2983-2991.
26. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant J, Eledjam J: **Validation of the French translated Richmond vigilance-agitation scale.** *Ann Fr Anesth Reanim* 2006, **25**:696-701.
27. Chanques G, Viel E, Constantin JM, Jung B, de Lattre S, Carr J, Cissé M, Lefrant JY, Jaber S: **The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales.** *Pain* 2010, **151**(3):711-721.
28. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B: **PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis.** *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference* 2010, **2010**:1194-1197.
29. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoelinga GB, van Geijn HP: **Heart rate variability.** *Ann Intern Med* 1993, **118**(6):436-447.
30. Legall J-R, Lemeshow S, Saulnier F: **New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American Multicenter Study.** *JAMA* 1993, **270**:2957-2963.
31. Vincent J, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, Sprung C, Colardyn F, Blecher S: **Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Crit Care Med* 1998, **26**(11):1793 - 1800.
32. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY *et al*: **A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery.** *N Engl J Med* 2013, **369**(5):428-437.
33. Altman DG, Bland JM: **Diagnostic tests 2: Predictive values.** *BMJ* 1994, **309**(6947):102.
34. Altman DG, Bland JM: **Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity.** *BMJ* 1994, **308**(6943):1552.
35. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, Goldran-Toledano D, Kierzek G, Mateo J, Mentec H *et al*: **Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies).** *Ann Fr Anesth Reanim* 2008, **27**(7-8):541-551.

36. Taskforce DAS, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V *et al*: Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci* 2015, **13**:Doc19.
37. Gélinas C, Fillion L, Puntillo K, Viens C, Fortier M: Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006, **15**(4):420-427.
38. Gelinas C, Puntillo KA, Joffe AM, Barr J: A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in nonverbal critically ill adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2013, **34**(2):153-168.
39. Novaes MA, Aronovich A, Ferraz MB, Knobel E: Stressors in ICU: patients' evaluation. *Intensive Care Med* 1997, **23**(12):1282-1285.
40. Rotondi A, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schultz R, Belle S, Im K, Donahoe M, Pinsky M: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002, **30**(4):746-752.
41. Chanques G, Nelson J, Puntillo K: Five patient symptoms that you should evaluate every day. *Intensive Care Med* 2015, **41**(7):1347-1350.
42. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, Vaillant F, Desjardins S: Implementation of the critical-care pain observation tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults: a before and after study. *Int J Nurs Stud* 2011, **48**(12):1495-1504.
43. Rose L, Haslam L, Dale C, Knechtel L, McGillion M: Behavioral pain assessment tool for critically ill adults unable to self-report pain. *Am J Crit Care* 2013, **22**(3):246-255.
44. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K: Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care* 2009, **24**(3):472.e479-413.
45. Jeitziner MM, Schwendimann R, Hamers JP, Rohrer O, Hantikainen V, Jakob SM: Assessment of pain in sedated and mechanically ventilated patients: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012, **56**(5):645-654.
46. Puntillo K, Morris A, Thompson C, Stanik-Hutt J, White C, Wild L: Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. *Crit Care Med* 2004, **32**(2):421-427.
47. Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, Fontaine DK, Gift AG: Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001, **10**(4):252-259.
48. Vazquez M, Pardavila MI, Lucia M, Aguado Y, Margall MA, Asiain MC: Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care* 2011, **16**(4):178-185.
49. Ouimet S, Kavanagh B, Gottfried S, Skrobik Y: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007, **33**:66-73.
50. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PM, van der Kooi AW, Ong DS, Cremer OL, Groenwold RH, Slooter AJ: Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2015, **41**(12):2130-2137.
51. Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, Salinas PD, Celi LA: Effect of Protocolized Sedation on Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc* 2015, **90**(5):613-623.
52. Jess G, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Meyer-Friessem CH: Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: A randomised volunteer study. *Eur J Anaesthesiol* 2016, **33**(2):118-125.
53. Nagaraj SB, McClain LM, Zhou DW, Biswal S, Rosenthal ES, Purdon PL, Westover MB: Automatic Classification of Sedation Levels in ICU Patients Using Heart Rate Variability. *Crit Care Med* 2016.
54. Zaal IJ, van der Kooi AW, van Schelven LJ, Oey PL, Slooter AJ: Heart rate variability in intensive care unit patients with delirium. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2015, **27**(2):e112-116.

55. Guntzel Chiappa AM, Chiappa GR, Cipriano G, Jr., Moraes RS, Ferlin EL, Borghi-Silva A, Vieira SR: **Spontaneous breathing trial in T-tube negatively impact on autonomic modulation of heart rate compared with pressure support in critically ill patients.** *The clinical respiratory journal* 2015.
56. Memis D, Inal MT, Kavalci G, Sezer A, Sut N: **Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit.** *J Crit Care* 2010, **25**(3):458-462.
57. Petrini L, Matthiesen ST, Arendt-Nielsen L: **The effect of age and gender on pressure pain thresholds and suprathreshold stimuli.** *Perception* 2015, **44**(5):587-596.
58. Torensma B, Thomassen I, van Velzen M, In 't Veld BA: **Pain Experience and Perception in the Obese Subject Systematic Review (Revised Version).** *Obes Surg* 2016, **26**(3):631-639.
59. Price RC, Asenjo JF, Christou NV, Backman SB, Schweinhardt P: **The role of excess subcutaneous fat in pain and sensory sensitivity in obesity.** *Eur J Pain* 2013, **17**(9):1316-1326.
60. Yu M, Fang P, Shi M, Zhu Y, Sun Y, Li Q, Bo P, Zhang Z: **Galanin receptors possibly modulate the obesity-induced change in pain threshold.** *Peptides* 2013, **44**:55-59.
61. Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, Flanagan S, McDiarmid S, Batkin I, McIntyre L, Sundaresan SR, Maziak DE, Shamji FM *et al*: **Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults.** *PLoS One* 2009, **4**(8):e6642.
62. J.-F. Payen *et al*: **La pupillométrie en anesthésie-réanimation.** *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 31, Issue 6, Pages e155-e159.
63. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, *et al*: **Esipratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness.** *Crit Care Med* 2007, **35**: 2007-15.
64. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B *et al*: **Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery.** *J Clin Monit Comput* 2012, **26**(4):289-94.
65. Whipple J, Lewis K, Quebbeman E, Wolff M, Gottlieb M, Medicus-Bringa M, Hartnett K, Graf M, and Ausman R: **Analysis of pain management in critically ill patients.** *Pharmacotherapy* 1995, **15**:592-99.
66. Grosclaude C, Asehnoune K, Demeure D, Millet S, Champin P, Naux E, Malinge M, and Lejus C: **Estimation de la douleur induite par les soins de réanimation par les différentes catégories de soignants.** *Ann Fr Anesth Reanim* 2010, **29**:884-8.
67. Puntillo K, Morris A, Thompson C, Stanik-Hutt J, White C, and Wild L: **Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II.** *Crit Care Med* 2004, **32**:421-27.
68. 6^{ème} Conférence de Consensus SFAR-SRLF. **Mieux vivre la Réanimation.** *An Fr Anesth Reanim* 2010, **29**:321-330.
69. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Höhne C, *et al*: **Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 2008, **101**:781-7.
70. Hall-Lord M, Larsson G, Steen B: **Pain and distress among elderly intensive care unit patients: comparison of patients' experiences and nurses' assessments.** *Heart Lung* 1998, **27**:123-32.
71. Whipple J, Lewis K, Quebbeman E, Wolff M, Gottlieb M, Medicus-Bringa M, *et al*: **Analysis of pain management in critically ill patients.** *Pharmacotherapy* 1995, **15**:592-9.
72. Desbiens NA, Mueller-Rizner N: **How well do surrogates assess the pain of seriously ill patients?** *Crit Care Med* 2000, **28**:1347-52.
73. Puntillo KA, Neuhaus J, Arai S, Paul SM, Gropper MA, Cohen NH, *et al*: **Challenge of assessing symptoms in seriously ill intensive care unit patients: can proxy reporters help?** *Crit Care Med* 2012, **40**:2760-7.
74. Constantin J, Chanques G, Dejonghe B, Sanchez P, Mantz J, Payen J, Sztark F, Richebe P, Lagneau P, Capdevila X, Bazin J, and Lefrant J: **La sédation-analgésie au quotidien: enquête de pratiques auprès de 218 services de réanimation en France.** *An Fr Anesth Reanim* 2010, **29**:339-46.
75. Young J, Siffleet J, Nikoletti S, and Shaw T: **Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients.** *Intensive Crit Care Nurs* 2006, **22**:32-9.

76. Dodek P, Chanques G, Brown G, Norena M, Grubisic M, Wong H, and Jaber S: **Role of organisational structure in implementation of sedation protocols: a comparison of Canadian and French ICUs.** *BMJ Qual Saf* 2012, **21**(9):715-21.
77. Li D, Puntillo K, and Miaskowski C: **A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report.** *J Pain* 2008, **9**:2-10.
78. Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al: **The measurement of pain in intensive care unit: comparaison of 5 self-report intensity scales.** *Pain* 2010, **15**:711-21.
79. Gélinas C, Harel F, Fillion L, Puntillo KA, Johnston CC: **Sensitivity and specificity of the critical-care pain observation tool for the detection of pain in intubated adults after cardiac surgery.** *J Pain Symptom Manage* 2009, **37**:58-67.
80. Li D, Puntillo K: **What is the current evidence on pain and sedation assessment in nonresponsive patients in the intensive care unit?** *Crit Care Nurse* 2004, **24**:68, 70, 72– 3.
81. Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, Servin F, Mantz J, Desmonts J: **Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus.** *Intensive Care Med* 2002, **28**:211-13.
82. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K: **Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients.** *J Crit Care* 2009, **24**:472.e9-13.
83. Gélinas C, Johnston C: **Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators.** *Clin J Pain* 2007 **23**:497-505.
84. Jeitziner MM, Schwendimann R, Hamers JP, Rohrer O, Hantikainen V, Jakob SM: **Assessment of pain in sedated and mechanically ventilated patients: an observational study.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2012 **56**:645-54.
85. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C: **Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients.** *Crit Care*. 2013, **17**(4):161.
86. Puntillo K, Max A, Timsit JF, Vignoud L, Chanques G, Robleda G et al: **Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2014, **189**:39-47.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

L'index analgésie-nociception (ANI) peut-il être utilisé en lieu et place des échelles comportementales de douleur (BPS) chez les patients de réanimation ?

Introduction : L'évaluation de la douleur est associée à une diminution de la consommation de sédatifs, une meilleure analgésie et un meilleur pronostic en réanimation. Elle reste néanmoins un défi, et tout particulièrement chez les patients non communicants.

L'utilisation d'échelles comportementales est recommandée pour ces patients, mais leur emploi nécessite des efforts soutenus pour sensibiliser et entraîner les équipes de réanimation, avant et après leur mise en œuvre, du fait de la nature subjective de ces outils cliniques.

Cette étude a pour but d'évaluer la validité et la performance d'un outil électrophysiologique fondé sur l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque, l'ANI, qui varie de 0 (tonus parasympathique minimal, réponse maximale au stress et à la douleur) à 100 (tonus parasympathique maximale, réponse minimale au stress et à la douleur).

Matériel et Méthode : La douleur a été évaluée par un enquêteur de recherche clinique en utilisant le BPS avant, pendant et après les procédures de soins ordinaires, chez des patients non comateux sévèrement malades, c'est à dire avec un RASS ≥ 3 , qui étaient dans l'impossibilité d'auto-évaluer leur douleur. Les ANI Instantané et Moyen ont été enregistrés en continu et analysés *a posteriori* en aveugle. Des tests non-paramétriques ont été utilisés pour l'analyse statistique.

Résultats : 969 évaluations de la douleur ont été effectuées sur 110 patients (94% d'intubés, 46% sous vasopresseur).

Contrairement à l'ANI Moyen qui a montré des propriétés psychométriques faibles pour détecter la douleur, l'ANI Instantané s'est révélé un bon outil discriminatoire. Il était corrélé modérément mais significativement avec le BPS ($r=-0.30$; 95%CI -0.37 à -0.25 ; $p<0.001$). Pour un seuil d'ANI Instantané de 42.5, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 61.4%, 77.4%, 37.0%, et 90.4%. L'ANI Instantané n'évoluait pas sensiblement différemment pendant la mobilisation et la broncho-aspiration par rapport au BPS, mais il était modifié de manière plus significative lors des changements de pansements.

La valeur de l'ANI instantané augmentait avec l'âge, l'obésité, et la gravité de la maladie, ainsi qu'avec la mise sous ventilation artificielle, l'utilisation de vasopresseurs ou de paracétamol. Sa valeur diminuait de manière indépendante avec l'augmentation du RASS ou de la fréquence respiratoire.

Conclusion : L'ANI instantané a démontré de bonnes propriétés pour détecter la douleur durant la mobilisation pour la toilette et la broncho-aspiration chez des patients critiques de réanimation. En attendant un essai contrôlé randomisé comparant les protocoles de sédation et d'analgésie basés sur l'ANI par rapport aux échelles comportementales recommandées, l'ANI peut être utilisé quand les outils cliniques ne peuvent l'être, c'est à dire chez les patients recevant des agents bloquant la jonction neuromusculaire.

Mots clés : DOULEUR ; DOULEUR ÉVALUATION ; ANALGÉSIE ; DELIRIUM ; SOINS INTENSIFS ; RÉANIMATION

Analgesia Nociception Index for the assessment of pain in critically ill patients

Purpose: Pain assessment is associated with a decreased use of sedatives, better analgesia and important outcomes in Intensive-Care-Unit (ICU) patients but remains challenging, particularly in non-communicative patients. The use of a behavioural pain tool is recommended in these patients but needs sustained efforts to educate and train the ICU team before and after implementation because of the subjective nature of these clinical tools. This study measured the validity and performance of an electrophysiological tool based on the spectral analysis of heart rate variability, the Analgesia Nociception Index (ANI) which varies from 0 (minimal parasympathetic tone, maximal stress response and pain) to 100 (maximal parasympathetic tone, minimal stress response and pain).

Methods: Pain was assessed by a research investigator using the Behavioral-Pain-Scale (BPS) before, during and after routine care procedures in critically ill non-comatose patients, i.e. with a Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) ≥ 3 who were unable to self-report their pain. Mean and Instant ANI were continuously recorded and blindly analyzed *a-posteriori*. Non-parametric tests were used for statistical analysis.

Results: 969 assessments of pain were performed in 110 patients (94% intubated, 46% under vasopressors). Instant ANI was the most discriminative pain tool contrary to Mean ANI that demonstrated poor psychometric properties to detect pain. It was moderately but significantly correlated with BPS ($r=-0.30$; 95%CI -0.37 to -0.25 ; $p<0.001$). For an Instant ANI threshold of 42.5, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were respectively 61.4%, 77.4%, 37.0%, and 90.4%. Instant ANI had no significantly different ability to change during turning and tracheal-suctioning of the patient compared to BPS but it changed significantly more importantly during patients' dressing change, compared to the BPS. Instant ANI value increased independently with age, obesity and severity of illness, as well as controlled mechanical-ventilation, vasopressors use and analgesia. Its value independently decreased when RASS and respiratory rate increased.

Conclusions: Instant ANI demonstrated good properties to detect pain during turning and tracheal suctioning in critically ill patients. Pending a randomized controlled trial comparing sedation-analgesia protocols based on ANI compared to actually recommended behavioral-pain-tools, ANI can be used when clinical tools cannot be used, i.e. in patients receiving neuromuscular-blocking-agents.

Key words: PAIN; PAIN MEASUREMENT; ANALGESIA; DELIRIUM; INTENSIVE CARE; CRITICAL CARE

