



**HAL**  
open science

# Capacité de l'ANI (Analgesia Nociception Index) à prédire la douleur chez le patient de réanimation

Florent Vincent

► **To cite this version:**

Florent Vincent. Capacité de l'ANI (Analgesia Nociception Index) à prédire la douleur chez le patient de réanimation . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01615904

**HAL Id: dumas-01615904**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615904>**

Submitted on 12 Oct 2017

**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 MEDICALES

Année 2017

Thèse n° 3139

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Par **Florent Julien Pierre VINCENT**

Né le 25 juillet 1988 à Toulouse (31)

Le vendredi 6 octobre 2017

**CAPACITE DE L'ANI (ANALGESIA NOCICEPTION INDEX) A PREDIRE LA  
DOULEUR CHEZ LE PATIENT DE REANIMATION**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Vincent COTTENCEAU

**Membres du jury**

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN	Président
Monsieur le Docteur Musa-Bahazid SESAY	Rapporteur
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Juge
Monsieur le Professeur François SZTARK	Juge
Monsieur le Docteur Vincent COTTENCEAU	Juge

## Remerciements

### **Au président du jury,**

Madame le Professeur Karine Nouette-Gaulain,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de présider ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre réactivité. Merci pour votre engagement auprès des internes et l'attention que vous portez à notre épanouissement professionnel mais aussi personnel. Soyez assurée de tout le respect que j'éprouve à votre égard.

### **Au rapporteur de thèse,**

Monsieur le Docteur Musa-Bahazid Sesay,

Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse. Je suis honoré que vous fassiez partie du jury. En tant que référence au CHU de Bordeaux dans le domaine de l'ANI, votre grande expertise est précieuse. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre écoute. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Aux membres du jury,**

Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je suis honoré que vous jugiez mon travail de fin de cursus. Je tiens à vous remercier pour la bienveillance dont vous avez fait part à mon égard, me permettant ainsi, parfois difficilement, d'associer vie professionnelle mais aussi engagement associatif auprès des internes. Merci aussi pour votre engagement constant et apprécié auprès des internes. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma plus haute considération.

Monsieur le Professeur François Sztark,

Merci de faire partie de mon jury de thèse. Merci aussi pour la confiance que vous m'avez accordée en permettant ce travail de thèse dans votre service. Votre aide et votre expertise m'ont été précieuses. Veuillez agréer l'expression de mes sentiments les plus sincères.

**Et bien sûr à mon directeur de thèse Monsieur le Docteur Vincent Cottenceau,**

Merci pour tout. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse intéressant et novateur. Merci pour ta disponibilité, pour la célérité de tes relectures, tes conseils avisés et de m'avoir guidé pas à pas dans l'élaboration de ce travail. Merci d'avoir cru en moi même quand j'étais d'apparence bien moins présent et investi (l'hémisphère Sud c'est loin !). Je suis fier d'avoir réalisé ce travail sous ta direction, j'en garderai un très bon souvenir. Sois assuré de ma profonde gratitude et de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Françoise Masson, pour votre aide précieuse et indispensable à la mise au point de cette étude puis à l'analyse statistique. Merci pour votre patience !

Au Docteur Emmanuel Couadau, merci d'avoir autorisé ce travail dès mon arrivée dans ton service et de m'avoir accordé ta confiance. J'espère pouvoir travailler à nouveau dans ton équipe à l'avenir.

## **A ma famille,**

A mes parents. Merci d'avoir été toujours présents à mes côtés, à vous soucier de moi. Merci pour l'éducation que vous m'avez apporté, pour les valeurs que vous m'avez transmises, j'espère que j'ai réussi à toutes les intégrer. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir consacré autant de temps, d'énergie, de sacrifices et de soutien alors que vous vous construisiez une carrière scientifique reconnue et récompensée. Merci de m'avoir permis de tant voyager, de ne manquer de rien. Merci de m'avoir permis d'être aussi bien lancé dans la vie, d'être heureux. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné. Je suis très fier d'être votre fils, j'ai hâte d'avoir plus de temps pour profiter de vous à l'avenir.

A ma maman, merci pour ton sens de la compétition, de l'esprit de la gagne et du non-renoncement que tu fais vivre quotidiennement. Je te remercie de m'avoir toujours soutenu, d'avoir toujours voulu mon bien. Merci pour la relecture attentive de ma thèse et d'être présente aujourd'hui à ma soutenance malgré les difficultés logistiques.

A mon papa, merci pour l'amour du sport, pour ton éducation plus stricte mais toujours ouverte au compromis et au dialogue et pour la vie saine que tu nous as fait mener. Merci pour ta science du détail et ton aide à la relecture des innombrables lettres et documents. Merci d'avoir toujours voulu mon bien, et merci d'avoir arrêté assez vite de me couper les cheveux toi même :). Merci d'être là ce soir, alors que tu connais déjà ma présentation par coeur.

A ma mamie, grand mère maternelle. La géographie a fait que nous nous sommes peu croisés, pas assez vus, mais ta gentillesse, ton sens du partage et ton sourire resteront éternels. Merci pour l'amour que tu m'a porté.

A mes regrettés grands-parents, qui auraient tellement voulu être témoins de toutes les étapes franchies pour en arriver là.

Au reste de ma petite famille, Tata Marie, Tonton Pierre, Martine, Romain, Constantin, Vané et Guillaume. On ne se voit plus assez, mais merci pour tous les moments ensemble, passés et à venir.

## **A mes bons vieux potes de l'époque toulousaine,**

A Paulo, déjà 10 ans qu'on se connaît. Il m'est impossible de me rappeler toutes les péripéties que nous avons vécues ensemble. Et pourtant ça fait 5 ans que ça tourne au ralenti. Mes études n'auraient sûrement pas ressemblé à ce qu'elles ont été si je ne t'avais pas croisé sur le parking du Ramier à pas d'heure du matin et si on ne s'était pas apprivoisé. Merci pour tout ce qu'on a vécu ensemble, de l'ACEMT à l'ANEMF, en passant par les Solidays, les JEA, Canet, le boulevard Alsace Lorraine et les crises clastiques, la soirée piscine à Brive, les dortoirs de la FAGE, il y en a trop ! Merci d'avoir été un co-externe si sympa, et un patient si compliant. On n'a pas fini d'écrire des lignes ! Plus que le pote d'une vie, t'es le frère que j'ai jamais eu, merci bébéthon.

A Griselda, aka Rafa-machin. Peut être pas 10 ans, mais on va finir par ne plus en être loin. Merci pour tous les événements organisés, pour ta science du compromis, pour ton caractère bien trempé parfois et pour ton dynamisme. Ta science de la cuisine de groupe m'épatera toujours. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve, je suis résolument optimiste. Merci d'avoir toujours été présente même dans les coups de mou, et d'avoir su trouver les mots. Toi aussi en fait t'es un peu la soeur que je n'ai jamais eue !

A Nabil, t'aurais pu être un mec parfait, mais t'as choisi d'être chirurgien ! J'espère que cette période où on se voit pas assez ne sera que transitoire, j'ai hâte de passer plus de temps avec toi et avec les deux affreux du dessus. Je ne sais pas si tu seras là ce soir au moment où j'écris ces lignes, mais tu ne seras jamais bien loin ; qu'à quelques heures de route nocturne !

A Elsa. Même si on se suit d'un peu plus loin ces derniers temps, il n'en reste pas moins que tu fais partie du récit de mes études depuis le tout début de la P2. Depuis l'époque de la Chevrette, de Jean-mich-mich, de ta science du vélo, des Mario Kart et des énormes raclettes à la montagne. Et puis la vie nous a fait co-internes de promo pour mon plus grand plaisir et binôme de révision efficace pour l'examen de DES !

A Célia, j'espère que tu es là ce soir. Mon idole. Tu as toujours été meilleure dans tout. Toujours excessive, et c'était quand même jamais assez, sauf en soirée, parfois si c'était assez ; voire trop ! Merci de m'avoir amené au TUC Tri 31 pour la première fois et pour tous les souvenirs de Canet, de congrès, d'ANEMF, de Thonon et d'ailleurs. J'ai franchement hâte de te revoir.

A Rouge et Suzie, mes marraines. Un rayon de lumière dans ces années de ventre mou des études de médecine. La ceinture de moules m'allait si bien, votre crinière blonde me manque !

Au reste du BTM, vous m'avez permis de rentrer de plain-pied dans l'associatif de haut vol, merci pour ça. Je suis persuadé qu'un jour notre grande famille se réunira à nouveau.

A Emma, Ambre, Julie, Anne, Jeremy, Florian, Sandrine, de la promo Royale 2-007, merci pour notre amitié au cours de ces longues études.

A Mylène, exilée Lyonnaise, pour nos longues discussions et la complicité.

A Jean-clément, JB, Géraldine, Manu, Thibaut, Marine et la clique de Toulouse Ouest, merci pour le bol d'air perpétuel, c'était un régal de vous voir si souvent, et nos entrevues toujours aussi imprévisibles.

A Armelle, intrus dans cette liste, mais finalement toujours présente. La vie aurait pu mille fois nous éloigner, mais le vent va finir par nous rapprocher. Merci pour notre amitié.

A tous mes co-externes de promo, à tous celles et ceux avec qui j'ai pu faire de l'associatif, merci pour les moments partagés et les souvenirs gravés.

### **A ceux du pays des cannelés,**

Pour tous les bons moments, les grosses soirées, les courses sportives, les vacances / week-end organisés, les férias.

A Hugo, pour ta motivation dans le sport, au baby, aux soirées, aux salto, pour les batailles de moussaka et de sirop de menthe, je suis ravi de t'avoir rencontré.

A Fabien, pour tes histoires, ta bonne humeur, ta science du mot et du texto, pour l'espitorche.

A Barni, le daron du groupe, pour ta science du lever de coude, pour l'aide à monter une table par la façade rue sainte-cath' un samedi d'été à 13h, pour les voyages passés et à venir.

A Eva, je ne me souviens même plus quand on s'est rencontré la première fois mais c'était un bon jour. Merci pour ton soutien, les fous rires, la Cup!, ta science de l'organisation et tout le reste.

A Juliette De Rothsild, co-interne d'exception, skieuse émérite, grimpeuse de balcons néo-phyte et moussaillon chevronné. Encore encore du temps avec toi !

A Aurelie, la grande soeur, merci pour ta science de l'apprentissage et ton amour du baby-foot.

A Emilie Pocket, merci pour ce semestre à Pau, pour les soirées bordelaises puis d'avoir convaincu la truffe que je méritais un peu d'attention.

A Manon Quinoa-Renaudin-De-Faucal, pour ta petite tête mimi et tes peintures murales pa-loises style NY 60's dignes d'un artiste.

A Sophie, pour ta bonne humeur constante, ton sens de la fête et ton sourire. Magique à chaque fois. J'espère que tu ne partiras pas trop vite dans le Sud-Est, même si c'est tout le bien que je te souhaite.

A Nicolas, co-Branloc paloise, pour le semestre tomate mozza tractions pintes.

A tous ceux de l'été 2013 de l'internat de Bordeaux, pour votre aide et pour le changement d'air en rentrant la tête à l'envers.

A tous celles et ceux de Bureau de l'AIHB 2013-2014 puis 2014-2015, Julien le bon pré-sident, Thomas, Edouard, Pierrot, Aurore, Juliette C, Stefen, Angeline, Caro, les partenaires et tous les autres.

A Alice 6,5, qui ruine le mythe de la belle-soeur pénible. Tu vas devoir me supporter encore longtemps.

A Axellou, on n'est encore qu'au premier chapitre d'une belle histoire d'amitié.

A Eric, pour ton aide à nous faire prendre des pauses au grand air et les embruns. Pour une nouvelle aventure digitale. Une belle amitié qui se crée.

A JB et Ombeline, le fil rouge de cette fin d'internat, ... et du début de la suite ?

A LMD et Thibaut pour les moments passés et à venir, à Papa Clem pour ta gentillesse constante, à Marie L pour ton accent Landais et le transport de l'espitorche, à Marine G la sur-feuse d'avoir fait le lien avec la truffe, à Marianne pour les soirées et l'intégration à la vie Bordelaise.

Et tous les autres...

### **A tous mes co-internes,**

A tous ceux que j'ai pu croiser au cours de mes différents stages.

A tous les internes de Langon, Marie, Clothilde, Sophie, et Cédric l'assistant fou.

A François, Céline, Juliette et Barbara pour ce super semestre au pays des mini-eux. Merci Juliette on s'est connu tôt, mais rarement je n'ai été autant en phase avec un co-interne, merci pour ton soutien dans ce semestre difficile.

A Romain, Pierre-Antoine, Chloé, Eline, Philippe, Nadia et Pierre pour ce détour par le pays de la CEC.

A Nicolas Barrette, Juliette et Louis, formidables co-internes ; mais aussi à Emilie, Manon, Laura pour la belle amitié qui a suivi.

A Gaspard, Hugues, Pierre et Chloé d'avoir veillé ensemble sur la maternité.

A Elsa, Laure et Renaud de m'avoir permis de faire des micro-siestes si souvent pour la bonne cause.

A la belle équipe, Juliette (encore elle), Rabia, Maxou, Louis et Hélène ; que c'était dur, mais que c'était chouette de faire parti de votre équipe.

A Nadia, Noémie et Arnaud pour le demi semestre au pays des bisounours.

A Joris, Bénédicte, Benjamin et Manue pour ce semestre de dingue en Calédo, la crème de la crème de la crème des co-internes.

A Eva et Alexandre, toujours prêts à t'appeler pour aller manger pendant des heures, pour votre flexibilité avec mes exigences de planning, merci.

Aux référents DESAR, pour votre dévotion.

Et évidemment à tous mes co-internes adorés de la promo grand cru 2012. A Julien, Noémie, Chloée V, Maxime, Elsa, Merry, Pierre-Antoine, Lisa, Adélaïde, Marie, Arnaud, Pierre, Hugues Maeva, Nathan, Karim, Louis, Savva, Chloée C et Eline, toutes mes excuses de ne pas avoir su garder le contact.

### **A l'équipe d'anesthésie de Bayonne,**

Merci de m'accompagner durant ma première année d'assistantat, merci de m'avoir permis de disposer du temps nécessaire à la réalisation de mes travaux universitaires. J'ai hâte de faire pleinement parti de votre équipe.

### **A l'équipe d'anesthésie de Pau,**

Merci pour tout le suivi et la formation que vous m'avez dispensé. Les choses de la vie font que mon chemin ne se poursuivra pas en terre Béarnaise, mais je vous suis extrêmement reconnaissant de la confiance accordée et de l'apprentissage délivré. Merci.

### **A l'équipe de réanimation de Nouméa,**

Un grand merci à tous les chefs et assistants. Indépendamment de l'hémisphère sud, c'est un des stages, si ce n'est le stage, dans lequel je me suis le plus éclaté, où l'on a su nous donner notre place le plus rapidement. J'espère vivement pouvoir vous rejoindre pour compléter ma formation en réanimation.

### **A l'équipe de réanimation traumatologique et chirurgicale,**

Merci de m'avoir confié ce travail de thèse et soutenu lors de mes virées nocturnes ou de week-end lors des inclusions. Notamment, merci Mélanie pour ta bonne humeur et tes « petits chats », Laurent pour nos discussions toujours plus sportives, Jean-François pour votre humour noir et la « terre », Stéphane, Denis, Françoise et bien sûr Vincent.

### **Aux équipes avec qui j'ai pu travailler, IADE, IDE, AS, kiné,**

Merci à vous tous, de près ou de (très) loin, c'est en grande partie grâce à votre compagnonnage qu'on apprend notre métier, et qu'on comprend celui des autres. Vous m'avez été d'une aide précieuse, d'un soutien fort. Il m'est impossible de citer tout le monde, mais je suis plein de bon souvenirs avec vous, et ce n'est pas fini !

### **A mes chefs,**

A tous les chefs qui m'ont appris des morceaux de notre métier, parfois le jour, souvent la nuit, merci pour tout, notamment, parmi ceux qui n'ont pas été cités, merci Mohammed et Philippe T pour votre bienveillance langonnaise, merci Elodie d'avoir été une chef si cool et de bon conseil pour le carrelage, merci Paul pour ta bonne humeur. Merci Joaquim pour ta rigueur, ta précision. Merci Sarah de m'avoir suivi tout au long de mon internat, d'avoir pris des nouvelles, d'être proche de nous. Merci Philippe B pour l'amour que vous portez à votre équipe, le respect de l'autre et l'énergie sans limite. Merci Pauline et Benoit de m'avoir confié un travail de mémoire original et de m'accompagner à distance. Merci François de me faire confiance pour l'avenir.

**A Agathe,**

La chance a fait qu'en une belle soirée d'été nos chemins se sont croisés et qu'ils suivent la même direction. Puissent-ils ne jamais se séparer.

**Introduction.** Il est recommandé d'utiliser des échelles comportementales comme le BPS (*Behavioral Pain Scale*) chez des patients non communicants pour évaluer la douleur en réanimation. L'ANI (*Analgesia Nociception Index*), dérivé de la variabilité de la fréquence cardiaque, pourrait objectivement mesurer la douleur en réanimation, comme cela est montré en péri-opératoire. L'objectif de l'étude est d'analyser sa capacité à prédire l'apparition d'une douleur durant un soin courant standardisé de réanimation. **Matériel et méthodes.** Etude prospective multi-centrique chez des patients de réanimation polyvalente non communicants, sédatisés ou non, cérébro-lésés ou non. BPS et ANI moyen et instantané ont été relevés simultanément, à plusieurs temps : au repos (T0), pendant un soin courant stéréotypée (T1), 2 minutes (T2) puis 15 minutes après la fin du soin (T3). La douleur était définie par un BPS  $\geq 5$ . Une corrélation a été recherchée entre l'ANI à T0 et le BPS à T1 afin de déceler une douleur latente puis entre BPS et ANI aux différents temps. En cas de corrélation, une courbe ROC serait construite pour définir une valeur seuil d'ANI permettant de prédire un BPS  $\geq 5$ . Les données démographiques, physiologiques et les traitements ont été analysés. **Résultats.** 56 patients ont été inclus dans 2 centres. Il n'existe pas de corrélation entre l'ANI moyen ou instantané à T0 et le BPS à T1 ( $r^2$  à 0,0004), ni aux autres temps. Le BPS et l'ANI varient significativement entre T0 et T1, entre T1 et T2, mais pas entre T0 et T2. Un seuil d'ANI permettant de discriminer un BPS  $\geq 5$  n'est pas trouvé. **Conclusion.** Dans notre étude en réanimation polyvalente, l'ANI n'a pas pu prédire l'apparition d'une douleur. L'ANI et le BPS varient significativement lors d'une douleur standardisée, mais les variations mesurées ne sont pas corrélées. La présence de patients cérébro-lésés, avec possible dysrégulation du système nerveux autonome, pourrait expliquer cette absence de corrélation.

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	15
<b>Index des tableaux et des figures</b> .....	17
<b>Introduction</b> .....	18
1. Evaluation de la douleur chez le patient cérébro-lésé et non cérébro-lésé en réanimation..	19
1.1. Incidence et étiologie de la douleur dans les services de réanimation.....	19
1.2. Enjeux de l'évaluation de la douleur chez le patient de réanimation.....	20
1.2.1. Amélioration du pronostic.....	20
1.2.2. Autres aspects.....	21
1.3. Etat des lieux et pratiques de l'évaluation de la douleur en réanimation.....	22
1.3.1. Etude DOLOREA.....	22
1.3.2. Difficultés d'évaluation de la douleur.....	23
1.4. Méthodes d'évaluation de la douleur.....	24
1.4.1. Utilisation raisonnée des échelles d'évaluation.....	24
1.4.2. Avantages et limites de l'utilisation des échelles de mesure.....	25
1.4.3. Echelles d'auto-évaluation.....	25
1.4.4. Echelles d'hétéro-évaluation.....	26
1.4.4.1. Patient non cérébro-lésé.....	26
1.4.4.2. Patient cérébro-lésé.....	29
1.4.5. Autres méthodes d'évaluation de la douleur.....	32
2. ANI – <i>Analgesia Nociception Index</i> (MDoloris Medical Systems).....	34
2.1. Principes généraux.....	34
2.2. Du signal ECG à l'ANI.....	34
2.2.1. Variabilité de la fréquence cardiaque (HRV).....	34
2.2.2. Influence du système nerveux autonome.....	35
2.2.3. Série RR, tachogramme et transformée de Fourier.....	36
2.2.4. Interprétation de l'ANI.....	37
2.3. Outil et index de mesure.....	38
2.3.1. Moniteur d'ANI.....	38
2.3.2. Paramètres calculés.....	39
2.3.2.1. ANI instantané.....	39
2.3.2.2. ANI moyen.....	40
2.3.2.3. <i>Energy</i> .....	40

2.3.2.4. Courbe évolutive.....	40
2.3.2.5. Interprétation des différents paramètres.....	40
2.3.3. Population cible.....	41
2.3.4. Limites d'utilisation.....	41
2.4. Niveau de preuve et intérêt de la technique.....	42
2.4.1. Application en anesthésie.....	42
2.4.1.1. Evaluation de la douleur per, post-opératoire et durant le tra- vail obstétrical.....	42
2.4.1.2. Prédiction d'une réponse hémodynamique.....	43
2.4.2. Application en réanimation.....	45
2.4.2.1. Expérimentation animale.....	45
2.4.2.2. Etudes humaines.....	45
<b>Objectifs de l'étude et hypothèse de travail.....</b>	<b>47</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>48</b>
1. Design de l'étude.....	48
1.1. Plan expérimental.....	48
1.2. Comité d'éthique.....	48
1.3. Lieu et durée d'étude.....	48
2. Population de l'étude.....	48
2.1. Sélection des patients.....	48
2.2. Critères d'inclusion.....	49
2.3. Critères de non-inclusion.....	49
2.4. Critères de sortie d'étude.....	49
3. Schéma de l'étude.....	49
3.1. Protocole.....	49
3.2. Relevé des données.....	51
4. Paramètres évalués.....	51
4.1. La douleur.....	51
4.2. Autres paramètres.....	51
5. Critères de jugement.....	52
5.1. Critère de jugement principal.....	52
5.2. Critères de jugement secondaires.....	52
6. Analyse statistique.....	52

6.1. Critère de validité des données.....	52
6.2. Calcul d'effectif.....	52
6.3. Présentation des données.....	52
<b>Résultats</b> .....	54
1. Caractéristiques des patients.....	54
2. Capacité de l'ANI à détecter une douleur.....	55
3. Capacité prédictive de l'ANI.....	58
4. Valeur discriminative de l'ANI à T1.....	59
5. Détermination d'un seuil d'ANI permettant de détecter un patient douloureux.....	59
6. Analyses univariées.....	60
<b>Discussion</b> .....	63
<b>Conclusion</b> .....	70
<b>Références bibliographiques</b> .....	71
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	82

## Liste des abréviations

**AIVOC** : Anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration

**AMM** : Association médicale mondiale

**ANI** : *Analgesia nociception index*

**ASC** : Aire sous la courbe

**BIS** : Index bi-spectral

**BPS** : *Behavioral pain scale*

**BPS-NI** : *Behavioral pain scale - non intubated*

**CAM-ICU** : *Confusion assessment method for the intensive care unit*

**CHT** : Centre hospitalier territorial

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire

**CPOT** : *Critical-care pain observation tool*

**ECG** : Electrocardiogramme

**ENS** : Echelle numérique simple = NRS

**EOC** : Echelle observation comportementale

**EVA** : Echelle visuelle analogique

**EVS** : Echelle verbale simple

**FC** : Fréquence cardiaque

**HF** : *High frequencies* = Hautes fréquences

**HRV** : *Heart rate variability*

**IASP** : *International association on the study of pain* : Association internationale de l'étude sur la douleur

**IGS** : Index de gravité simplifié

**IMC** : Indice de masse corporelle

**LF** : *Low frequencies* = Basses fréquences

**NRS** : *Numeric rating scale* = ENS

**NCS-R** : *Nociception coma scale revised* = échelle de coma nociception révisée

**RASS** : *Richmond agitation sedation scale*

**ROC** : *Receiver-operating characteristic*

**RR** : Risque relatif

**SFAR** : Société française d'anesthésie et réanimation

**SRLF** : Société de réanimation de langue française

**SNA** : Système nerveux autonome

**VLF** : *Very low frequencies* = Très basses fréquences

**ULF** : *Ultra low frequencies* = Ultra basses fréquences

## Index des tableaux et des figures

Figure 1 : Echelle <i>Behavioral Pain Scale</i> d'après [1].....	27
Figure 2 : Echelle CPOT d'après [25].....	28
Figure 3 : Echelles <i>Behavioral Pain Scale</i> et BPS-NI adapté pour le patient non intubé, d'après [1,8].....	29
Figure 4 : Echelle NCS-R d'après le <i>Coma Science Group</i> de l'Université de Liège.....	31
Figure 5 : Echelle EOC, dite de François Boureau, d'après [31].....	32
Figure 6 : Fluctuations du tachogramme , (a) de façon régulière lors d'états de calme et (b) de façon irrégulière lors d'états de stress.....	37
Figure 7 : Moniteur MétroDoloris®.....	39
Figure 8 : Protocole de l'étude.....	50
Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et médicales des 56 patients analysés.....	54
Tableau 2 : Statistiques descriptives de l'ANI instantané et du BPS aux différents temps.....	56
Figure 9 : Variations du BPS aux différents temps.....	56
Figure 10 : Variations de l'ANI instantané et moyen aux différents temps.....	57
Figure 11 : Graphe de régression entre l'ANI instantané et moyen à T1 et le BPS à T1.....	57
Figure 12 : Valeurs d'ANI instantané et moyen à T0 et T1 dans les sous-groupes douloureux (BPS $\geq$ 5 à T1, en gris foncé) et non douloureux (BPS < 5 à T1, en gris clair).....	58
Figure 13 : Graphe de régression entre l'ANI instantané et moyen à T0 et le BPS à T1.....	59
Figure 14 : Variations de l'ANI instantané entre T0 et T1 en fonction de la présence (gris foncé) ou de l'absence (gris clair) de lésion cérébrale.....	60
Figure 15 : Graphe de régression entre l'ANI instantané à T1 et le BPS à T1, en fonction de la présence (rond gris clair) ou de l'absence (carré gris foncé) de lésion cérébrale.....	61
Figure 16 : Evolution de la fréquence cardiaque de T0 à T2 selon la douleur à T1.....	62

## Introduction

Les pathologies conduisant le patient en réanimation sont nombreuses et sources de douleur. Au-delà de la pathologie d'admission, le séjour en réanimation est en lui-même source de douleur (soins courants de réanimation, toilette, pose de cathéters, ventilation mécanique, aspiration trachéale, transports, etc.). L'évaluation, la prise en compte et le traitement de la douleur sont des éléments indispensables, ce d'autant plus qu'il est prouvé que la prise en charge de la douleur en réanimation est associée à un meilleur pronostic.

Il est rappelé par des conférences de consensus actuelles françaises et anglo-saxonnes l'importance que la prise en charge de la douleur soit basée sur une évaluation systématique de l'intensité de la douleur, chez tous les patients de réanimation, à l'aide d'outils de mesure validés dans cette population. Le challenge de l'évaluation de la douleur est déterminé par les difficultés de communication fréquemment observées chez les patients de réanimation.

Bien que l'auto évaluation de la douleur soit toujours préférable, il n'est pas toujours possible d'utiliser cette technique ; aussi ont été développées des échelles d'hétéro-évaluation. Ces échelles comportementales, telles que le BPS permettent de standardiser au mieux l'évaluation du comportement douloureux des patients par l'observation des soignants [1].

Ces échelles comportementales sont limitées par la subjectivité liée à l'évaluation par le soignant et une reproductibilité inter-soignants variable, mais aussi par la possible incapacité motrice des patients évalués (présence de curare, de neuropathie de réanimation, d'amyotrophie).

Une analyse objective de la douleur via un monitoring peu invasif serait l'idéal. La douleur entraîne des modifications physiologiques objectives notamment via le système nerveux autonome. Une des pistes pour le développement d'un monitoring objectif de la douleur est celle de l'arythmie sinusale respiratoire. Une technologie récente, l'ANI (*Analgesia Nociception Index*) étudie justement cette composante liée au système nerveux autonome. Néanmoins, très peu de données évaluant ce monitoring en réanimation sont encore disponibles.

Nous nous sommes intéressés à l'apport de l'ANI dans les services de réanimation, dans l'objectif d'une optimisation de l'évaluation et de la prise en charge de la douleur au cours d'un change. Nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation du moniteur d'ANI permettrait de prédire l'apparition d'une douleur lors du change en réanimation chez des patients qui au repos paraissent confortables, et avons évalué l'évolution du BPS et de l'ANI avant, pendant, et après les changes.

## 1. Evaluation de la douleur chez le patient cérébro lésé et non cérébro lésé en réanimation

### 1.1. Incidence et étiologie de la douleur dans les services de réanimation

La douleur est très fréquente en réanimation, et les causes de la douleur sont nombreuses. Plusieurs études se sont intéressées aux actes courants les plus fréquemment douloureux en réanimation, ainsi qu'aux actes les plus intensément douloureux.

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, voire à des douleurs chroniques pré-existantes à l'admission.

Dès 1995, Whipple retrouvait une forte incidence de la douleur chez les patients de réanimation au repos, avec 27% des patients présentant une douleur modérée, et 47% une douleur sévère [2].

Chanques et al. ont montré en 2007, qu'en dehors de toute stimulation douloureuse, l'incidence de la douleur au repos atteint plus de 30%. La première cause de douleur au repos chez les patients médicaux est la douleur du dos et des membres (muscles, articulations). Cette douleur est déterminée à la fois par l'immobilisation imposée, mais aussi par la réaction inflammatoire et le sepsis. Les auteurs mettent en évidence que plus de la moitié des patients hospitalisés en réanimation (51% parmi l'ensemble des 230 patients inclus) développent une douleur durant les procédures de soins courants. Il n'est pas retrouvé de différence significative dans l'incidence de la douleur entre les patients dits « médicaux » et les patients traumatisés ou en post opératoire [3].

Puntillo et al. montrent dans une étude multicentrique et européenne à large effectif (5957 patients), que les actes les plus fréquemment douloureux chez les adultes sont, par ordre décroissant, la mobilisation du patient sur le côté, l'ablation de drain, les soins de plaies puis l'aspiration endotrachéale [4]. En termes d'intensité douloureuse, une autre étude à large effectif (plus de 6000 patients adultes et enfants) montre que pour les adultes, l'acte le plus douloureux est la mobilisation sur le côté. Chez les enfants et adolescents, les deux actes les plus douloureux sont la mobilisation sur le côté et l'aspiration endotrachéale [5].

Dans une étude européenne à large effectif plus récente, The European Study publiée en 2013, Puntillo et ses collègues retrouvent que les actes de réanimation les plus fréquemment douloureux sont la mobilisation sur le côté (18,1%), l'aspiration endotrachéale (15,9%) et la mobili-

sation (10,9%). Cette même étude, évaluant 4812 procédures en réanimation sur plus de 3500 patients, a aussi permis de mettre en évidence que les actes ressentis comme les plus intensément douloureux par les patients, sont, par ordre décroissant d'intensité, l'extubation, l'ablation de drain puis, à niveau de douleur égale, la pose de cathéter artériel et l'aspiration endotrachéale [6].

Même si la mobilisation sur le côté n'est pas systématiquement retrouvée comme étant l'évènement le plus intensément douloureux dans les études, elle est cependant régulièrement retrouvée comme étant la stimulation douloureuse la plus fréquemment ressentie par les patients en réanimation. Des résultats proches sont retrouvés pour l'aspiration endotrachéale dans d'autres études. Ces résultats expliquent que ces deux soins soient utilisés comme « *gold standard* » [5,7] en tant que stimulation douloureuse chez le patient de réanimation.

Nous avons choisi comme référence de stimulation douloureuse pour notre étude la mobilisation sur le côté. Ce choix résulte aussi bien du fait que l'ensemble des patients de réanimation ont au cours de leur séjour souvent de façon répétée voire pluri quotidienne une mobilisation sur le côté (ce qui n'est pas forcément le cas d'une pose de cathéter ou de réfection de pansement), que du fait de la fréquence à laquelle ce soin est ressenti comme douloureux. Enfin, cette stimulation, intégrée dans la prise en charge y compris en dehors de toute étude, est observable et analysable aussi bien chez des patients sous ventilation mécanique non curarisés que chez des patients sans ventilation mécanique, incapables d'auto évaluer leur douleur [1,8].

## 1.2. Enjeux de l'évaluation de la douleur chez le patient en réanimation

Eu égard à la fréquence et à l'intensité des évènements douloureux retrouvés dans les services de réanimation, il apparaît nécessaire de tenir compte de la douleur. Outre les aspects éthiques et légaux fondamentaux, la douleur est associée à une morbidité, voire à une mortalité augmentée. Une évaluation de la douleur semble nécessaire car en mesure d'améliorer le pronostic des patients.

### 1.2.1. Amélioration du pronostic

L'étude DOLOREA a montré que les patients sous ventilation mécanique en unité de soins intensifs bénéficiant d'une évaluation de la douleur dès J2 de leur admission en réanimation,

bénéficiaient également d'une évaluation du niveau de sédation plus fréquente, de doses d'hypnotiques et de curares moins élevées, de plus d'analgésiques non opiacés mais aussi de plus d'attention pour les soins courants de réanimation que les patients pour lesquelles la douleur n'était pas régulièrement évaluée. Ces résultats persistent à J6 de l'hospitalisation, mais ne résultent pas en une différence de taux de mortalité [9].

Des résultats similaires sont retrouvés par Chanques et al. chez les patients recevant une évaluation par des infirmières spécifiquement formées aux échelles d'évaluation de la douleur / agitation (RASS, BPS, NRS). L'incidence de douleur et d'agitation est diminuée, ainsi que la durée de ventilation mécanique ou l'incidence d'infections nosocomiales [10].

De plus, Bryce et al. ont montré qu'en utilisant un protocole de sédation - analgésie - delirium basé sur l'évaluation régulière de chacune ces trois composantes (respectivement par l'échelle RASS, des échelles objectives de la douleur et CAM-ICU) - y compris sans interruption quotidienne de la sédation analgésie - il était possible de réduire la durée de ventilation mécanique chez des patients critiques mais aussi leur durée de séjour en unité de soins intensifs [11].

Une analyse post-hoc de l'étude DOLOREA a montré une réduction de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour des patients évalués pour la douleur versus les patients non évalués [9].

Ces trois études montrent que le simple fait de procéder à une évaluation répétée, standardisée et rigoureuse de la douleur permet de réduire la dose de sédation et/ou la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour.

Pour finir, un lien a été décrit entre absence ou sous-évaluation de la douleur et augmentation de la mortalité dans certaines publications, mais ce lien est trop inconstant pour pouvoir en tirer des conclusions définitives [12,13].

### 1.2.2. Autres aspects

L'importance de l'évaluation de la douleur est rappelée par des textes légaux et éthiques, même si cet aspect est d'une importance moindre pour nos patients. Il est inscrit dans la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dans son article L 1110-5 stipulant que « toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée ».

Dans le serment d'Hippocrate, il est écrit : « Je ferai tout pour soulager les souffrances » ; ce qui implique d'avoir conscience de la souffrance du patient. Enfin, le Manuel d'Ethique Médicale International, rédigé par l'AMM (Association Médicale Mondiale), écrit : « le contrôle de la douleur est l'un des aspects [...] qui nécessite pour tous les patients la plus grande attention » [14].

### 1.3. Etat des lieux et pratiques de l'évaluation de la douleur en réanimation

A ce jour, le *gold standard* de l'évaluation de la douleur en réanimation est les échelles d'hétéro-évaluation. Il n'existe pas, à l'heure actuelle de technique autre que l'hétéro-évaluation qui ait prouvé dans la littérature sa fiabilité et sa reproductibilité. Suite à un état des lieux de l'évaluation de la douleur réalisé en 2005, il est apparu nécessaire de développer un outil simple et efficace pour évaluer la douleur.

#### 1.3.1. Etude DOLOREA

Lors de cet état des lieux, il a été montré que les pratiques autour de l'évaluation et de la prise en charge de la douleur chez le patient de réanimation étaient très hétérogènes. Dans une étude à large effectif en 2004, Puntillo et ses collègues retrouvent que moins de 20% des patients ont bénéficié d'une analgésie par morphiniques avant des procédures de soins douloureux [4].

L'année suivante, l'étude DOLOREA montre que l'évaluation de la douleur n'est pas encore systématique, alors que la prise en charge pharmacologique de la douleur semble progresser. Cette étude a été menée à partir des pratiques médicales observées chez 1381 patients en ventilation mécanique, non neuro-traumatisés, dans 44 centres français entre 2004 et 2005. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective analytique. Les patients ont été évalués à J2, J4 et J6 de leur séjour en ce qui concerne leur sédation - analgésie. L'évaluation de la sédation (43 %) et de la douleur (42 %) à J2 a été plus faible que l'emploi des sédatifs (72 %) et des analgésiques (90 %). Ceci a été retrouvé aussi à J4 et J6. Les antalgiques non morphiniques (paracétamol, néfopam) ont été prescrits dans seulement 35% des cas. L'évaluation de la douleur au cours d'un soin douloureux (mobilisation, aspiration trachéale) a été effectuée dans 35% des cas seulement. Un traitement spécifique pour les soins douloureux (aspiration trachéale, mobilisation) n'a été effectué que dans 25 % des cas, malgré une augmentation de l'intensité douloureuse au cours de ces actes. Enfin, il n'y a pas eu de modification majeure au cours du

séjour des posologies des principaux agents de sédation (midazolam, propofol) et d'analgésie (sufentanil, fentanyl, morphine, rémifentanyl) [9].

Suite à cet état des lieux, les sociétés savantes françaises et anglo-saxonnes ont émis des conférences de consensus visant à promouvoir l'évaluation de la douleur, à inciter l'utilisation d'échelles validées en réanimation, sensibles et reproductibles, ainsi qu'à prendre en charge de façon adaptée la douleur [15,16,17].

Il a notamment été rappelé que l'évaluation doit se faire à intervalles réguliers, après modification des thérapeutiques, lors des stimulations douloureuses, y compris lors d'une curarisation prolongée ; afin d'éviter les complications dues soit à une sédation analgésie trop importante, soit à une analgésie trop légère, inefficace et source d'inconfort.

L'évaluation de l'analgésie et de la sédation doit d'ailleurs faire partie d'un protocole de service élaboré de façon conjointe entre le personnel médical et paramédical. L'importance de la traçabilité de cette évaluation est rappelée, tout comme la prise en compte des éventuels effets indésirables. Enfin, il est proposé d'évaluer à long terme les effets de la prise en charge analgésique et d'obtenir l'opinion du patient [15].

La conférence de consensus SFAR - SRLF [16] « Mieux vivre la réanimation », rédigée en 2006, préconise elle aussi de dépister de façon systématique et conjointe la douleur et l'agitation en vue de les traiter. L'utilisation simultanée de scores de douleur et d'agitation est utile pour traiter, sans délai, un épisode confusionnel ou douloureux, les deux étant souvent liés.

Pour finir, il faut tenir compte de l'information fournie par la famille ou un proche, au sujet des comportements habituels du patient pouvant indiquer la présence de douleur.

### 1.3.2. Difficultés d'évaluation de la douleur

Cependant, de nombreuses difficultés pour le personnel médical, mais surtout paramédical, existent pour mener à bien cette évaluation.

De nombreux patients sont incapables, au moins temporairement, d'auto-évaluer leur douleur, voire même de signifier par un moyen ou un autre qu'ils font face à une douleur. D'ailleurs, l'IASP (*International Association on the Study of Pain*) rappelle en 1994 que l'incapacité à signaler par soi-même une douleur n'enlève pas la possibilité que l'individu ressente la douleur et qu'il ait besoin d'un traitement approprié de sa douleur [18].

D'une façon générale, ces difficultés s'expliquent de plusieurs façons, par l'altération du niveau de conscience, par la sédation, la curarisation ou encore par la ventilation mécanique,

rendant toute communication orale impossible. D'une façon plus ciblée, des incapacités physiques pré-existantes ou acquises suite à un traumatisme peuvent rendre la communication difficile voire impossible. Hypoacousie, surdité, baisse d'acuité visuelle (spontanée, due à l'occlusion palpébrale, à l'utilisation de larmes artificielles, de pommades de vitamine A), cécité, mais aussi toutes les pathologies de la sphère oro-pharyngo-laryngée sont autant de sources d'inaptitude à la communication.

#### 1.4. Méthodes d'évaluation de la douleur

Même si des difficultés existent pour évaluer la douleur, de nombreux outils ont été développés afin de réaliser cette évaluation, et de s'adapter au mieux aux aptitudes de chaque patient. Il convient de distinguer deux catégories de patients concernant les possibilités d'évaluation de la douleur, les patients communicants (capables de communiquer), et les non communicants (patients s dat s, hypo-vigilants ou confus). La catégorisation du patient permet d'utiliser des outils de mesure adaptés à sa condition.

Le signalement et l'évaluation de la douleur par le patient lui-même, ou auto-évaluation, reste la méthode à privilégier pour l'évaluation de la douleur, comme le rappelle d'ailleurs la définition de la douleur par l'IASP de 1979, réaffirmée à Tokyo en 2008 et les conférences de consensus européennes récentes [16,17].

##### 1.4.1. Utilisation raisonnée des échelles d'évaluation

La sélection d'un outil de mesure doit se faire avec rigueur. La validité d'une échelle vaut seulement auprès d'un groupe précis de patients et dans un contexte donné. Par exemple, une échelle de douleur développée pour des nourrissons en réanimation ne vaut pas nécessairement pour un adulte en soins intensifs. Il est important que le patient soit observé au repos pour établir un point de repère, puis lors de procédures de soins ou d'interventions reconnues douloureuses.

Les scores observés à partir d'une échelle d'hétéro-évaluation ne sont pas équivalents à ceux obtenus à la suite d'une auto-évaluation par le patient de l'intensité de sa douleur. Par exemple, un score CPOT de 4/8 n'est pas équivalent à un score 5/10 à l'ENS. De plus, la plupart des échelles n'ont pas été validées dans la population des neuro-lésés (dont traumatisés crâniens), si bien que leur utilisation chez ces patients n'est pas recommandée. Enfin, Herr et al., en 2011, rappellent que les méthodes d'évaluation de la douleur doivent être adaptées à la condition du patient mais aussi à ses capacités cognitives [19].

#### 1.4.2. Avantages et limites de l'utilisation des échelles de mesure

De nombreuses échelles ont été développées afin de standardiser au mieux l'évaluation de la douleur par les observations des personnels paramédicaux surtout, mais aussi médicaux. Toutefois, comme pour toute observation, une des limites de l'utilisation de ces échelles reste la subjectivité, inhérente à l'utilisation de ces outils par des personnes différentes ; ainsi la reproductivité inter-soignants ou inter-observateurs reste variable.

En outre, ces outils comportementaux, basés sur l'analyse de caractéristiques physiques du patient, au repos ou lors d'un geste - grimace, froncements, toux - ne sont pas exploitables lorsque les patients sont curarisés. C'est un axe de travail indispensable dans les années à venir.

L'auto-évaluation dépend de processus intellectuels supérieurs alors que les comportements spécifiques (rictus, mimiques, mouvements, etc.) sont moins sujets au contrôle volontaire et plus automatiques. Ces comportements du patient sont plus difficiles à déceler, à décoder par les observateurs ou par le personnel soignant, aussi il est nécessaire de former régulièrement le personnel à l'utilisation de ces échelles.

Plutôt qu'un catalogue exhaustif, il nous semble intéressant de présenter un aperçu des échelles les plus couramment utilisées en clinique, souvent aussi les plus validées dans la littérature, qui sont à notre disposition pour l'évaluation de la douleur chez nos patients de soins intensifs - réanimation. Nous ne traiterons pas les autres échelles utilisées en réanimation et dont le but n'est pas spécifiquement l'évaluation de la douleur (notamment les échelles Ramsey - échelle de sédation évaluant la capacité du patient à répondre à un stimulus auditif ou tactile - et RASS - échelle d'agitation sédation).

#### 1.4.3. Echelles d'auto évaluation

Ces échelles sont utilisées en priorité chez les patients communicants. Dans la majorité des études, il est rappelé en préambule que l'indicateur le plus fiable et le plus validé reste l'opinion du patient lui-même [15], et que dans la mesure du possible, l'auto-évaluation doit être privilégiée, et l'opinion du patient respectée.

L'échelle numérique simple ENS (aussi connue sous le nom de NRS *Numeric Rating Scale*), côtée de 0 à 10, est communément utilisée en pratique clinique, en réanimation comme dans d'autres spécialités. Il a été montré que l'utilisation de cette échelle numérique - dont sa version visuelle élargie - était la plus simple et la plus discriminative en comparaison aux autres échelles - EVA échelle visuelle analogique, EVS échelle verbale simple - et aux autres for-

mats de cette échelle - oral versus visuel) pour la mesure de l'intensité douloureuse chez les patients adultes de réanimation [20].

Un simple « oui » ou « non » indiquant la présence versus l'absence de douleur, devrait, lorsqu'une auto-évaluation « classique » n'est pas possible, être considéré comme une auto-évaluation valide [19].

#### 1.4.4. Echelles d'hétéro-évaluation

Même si à première vue, l'utilisation des échelles d'hétéro-évaluation développées et utilisées chez le sujet non cérébro-lésé présente des biais pour son extrapolation chez le sujet cérébro-lésé, les mêmes échelles sont, en pratique, couramment utilisées pour les deux populations. Pourtant, les patients cérébro-lésés, en dehors de toute éventuelle confusion, sédation ou hypovigilance que l'on pourrait retrouver chez le patient non cérébro-lésé, présentent des atteintes neurologiques qui ne permettent pas forcément de se fier ni aux mouvements, ni à l'absence de mouvement, ni à la plupart des autres signes souvent utilisés dans les échelles d'évaluation de la douleur développées pour les non cérébro-lésés.

Dans tous les cas, nous rappelons qu'il est utile, voire nécessaire, d'interroger la famille ou les proches du patient sur sa tolérance à la douleur mais aussi sur son comportement habituel face à la douleur (prostration, agitation, pleurs, tolérance importante).

Plusieurs études suggèrent que les signes vitaux (ou à défaut des échelles utilisant des signes vitaux) ne soient pas utilisés seuls pour l'évaluation de la douleur en réanimation, mais servent de repère pour débiter une évaluation de la douleur [15,17].

##### 1.4.4.1. Patient non cérébro-lésé

La BPS et CPOT sont les échelles les plus validées et les plus fiables pour le monitoring de la douleur dans les réanimations médicales, post-opératoires ou traumatologiques pour les patients inaptes à exprimer leur douleur, mais dont les fonctions motrices sont intactes et les comportements observables (à l'exception du patient curarisé, donc) [17,21,22].

L'échelle BPS *Behavioral Pain Scale* est décrite pour la première fois dans la littérature par Payen et al. en 2001 dans *Critical Care Medicine* [1]. Les auteurs y décrivent leur échelle, dont le score est composé de 3 paramètres notés de 1 à 4 chacun. Ces paramètres évalués, avant et pendant une procédure de soin sont l'expression faciale, les mouvements des membres supérieurs ainsi que l'adaptation du patient au respirateur (figure 1). Les patients, à l'issue de l'évaluation, ont donc un score allant de 3 (non algique), à 12 au maximum (patient

très algique). Cette échelle a été testée sur 269 patients répartis en 3 groupes de procédures de soin (stimulations non nociceptives, stimulations nociceptives et stimulations nociceptives retestées). Alors que les patients dans les 3 groupes ont des scores de Ramsay statistiquement comparables, les auteurs retrouvent des variations du BPS. En effet, si les groupes 1 (stimulation non nociceptive) et 2 (stimulation nociceptive) ont des BPS comparables avant le début de la procédure de soin, les patients du groupe 2 ont des BPS plus élevés pendant la procédure. Il a été montré un lien statistique, au sein des patients du groupe 2, entre un niveau de sédation analgésie élevé et un BPS statistiquement plus bas. Enfin, les patients du groupe 3 ont des scores BPS comparables à ceux du groupe 2 avant, mais aussi pendant la procédure de soin, soulignant une bonne reproductibilité de cette échelle. Un état douloureux est selon la définition usuelle [1,8] défini par un score BPS  $\geq 5$  (sur une échelle allant de 3 à 12). L'échelle BPS a largement été reprise et testée depuis 2001 et est aujourd'hui l'échelle la plus utilisée dans les services de soins intensifs / réanimation pour l'évaluation de la douleur. Cette échelle est en pratique aussi utilisée pour les patients cérébro-lésés [23,24].

**Figure 1 : Echelle *Behavioral Pain Scale* d'après [1]**

<b>Critères</b>	<b>Description</b>	<b>Score</b>
<b>Expression du visage</b>	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
<b>Tonus des membres supérieurs</b>	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
<b>Adaptation au respirateur</b>	Adapté	1
	Lutte ponctuellement	2
	Lutte contre ventilateur	3
	Non ventilable	4

L'échelle CPOT, présentée par Gélinas et al. en 2007, évalue 4 comportements chez le patient [25]. Ces 4 comportements sont notés de 0 à 2, 0 étant le comportement le plus proche du confort, 2 étant le comportement le plus proche de la douleur / inconfort. Le patient se voit attribuer le score le plus élevé observé durant la période d'observation, afin de ne pas sous-estimer la douleur. Les 5 comportements étudiés sont l'expression faciale, les mouvements corporels, l'interaction avec le ventilateur (en cas de patient intubé) ou la vocalisation (patient non intubé) et la tension musculaire (figure 2).

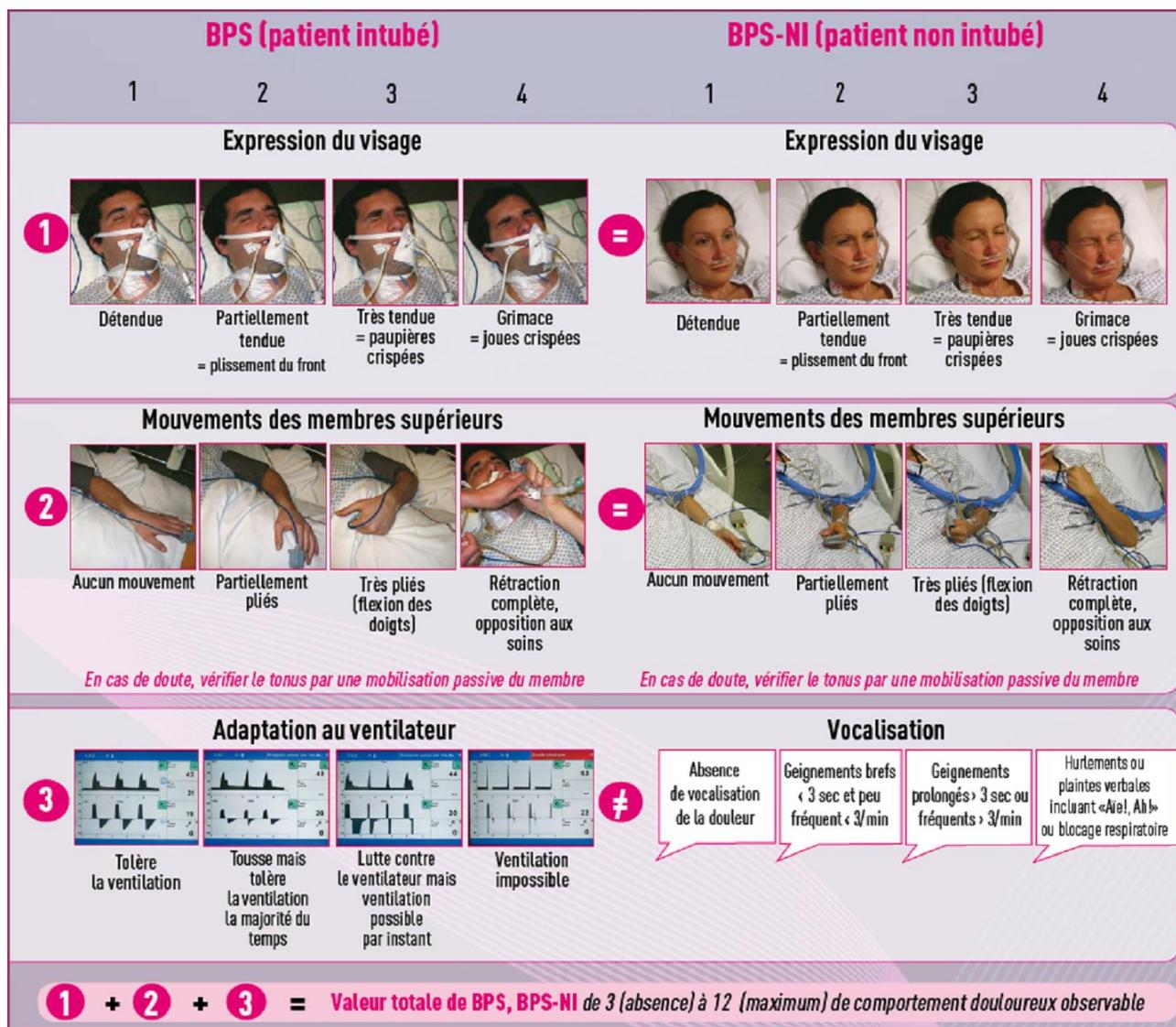
Un score supérieur à 2 sur l'échelle CPOT montre une sensibilité (67 - 86%) et une spécificité (78 - 83%) élevées pour établir la présence de douleur [22,25].

**Figure 2 : Echelle CPOT d'après [25]**

Indicateur	Score (0 à 8)	Description	
<b>Expression faciale</b>	Détendue, neutre	0	Aucune tension musculaire observable au niveau du visage.
	Tendue	1	Sourcils abaissés. Légers plis nasolabiaux. Yeux plissés. Ou tout autre changement de l'expression faciale (p. ex., ouvre soudainement les yeux, des larmes coulent lors de la mobilisation).
	Grimace	2	Sourcils abaissés, plis nasolabiaux. Yeux fermés et plissés. La bouche peut être ouverte. Le patient peut mordre le tube endotrachéal.
<b>Mouvements corporels</b>	Absence de mouvements ou position normale	0	Immobile, ne bouge pas (ne signifie pas nécessairement une absence de douleur). Position normale (mouvements non dirigés vers la douleur ou non effectués dans le but de se protéger de la douleur).
	Mouvements de protection	1	Mouvements lents, prudents. Touche ou frotte le site de douleur. Étend la main vers le site de douleur, les tubes. Touche aux tubes. Essaie d'attirer l'attention en tapant du pied ou des mains. Décortication, décérébration.
	Agitation	2	Tire sur ses tubes. Essaie de s'asseoir dans son lit. Bouge constamment. Ne collabore pas. Repousse le personnel. Tente de franchir les barreaux du lit.
<b>Interaction avec le ventilateur (patient intubé)</b>  ou  <b>Vocalisation</b>	Tolère la ventilation ou les mouvements	0	Alarmes non actives, patient calme.
	Tousse mais tolère la ventilation mécanique	1	Tousse mais reste calme ; les alarmes peuvent se déclencher mais cessent spontanément.
	Lutte contre la ventilation mécanique	2	Asynchronie : bloque sa respiration, déclenche constamment les alarmes.
<b>Vocalisation</b>	S'exprime normalement ou reste silencieux	0	S'exprime normalement ou demeure silencieux.
	Gémit, soupire	1	Gémit, soupire.
	Crie, pleure	2	Crie, pleure.
<b>Tension musculaire</b>  Évaluation par flexion et extension passives des membres supérieurs au repos ou évaluation à la mobilisation	Détendu	0	Absence de résistance aux mouvements, tonus normal.
	Tendu, rigide ou crispé	1	Résistance aux mouvements.
	Très tendu, rigide ou crispé	2	Difficulté ou incapacité à effectuer les mouvements. Serre les poings.

Par la suite, l'échelle BPS a été adaptée afin de pouvoir être utilisée en réanimation chez des patients sans ventilation invasive. C'est ainsi que Chanques et al. décrivent le BPS-NI en 2009 (figure 3) [8]. Basée sur un nombre de patients testés relativement faible (30 patients), l'étude, mono centrique et ouverte (aveugle impossible en ce qui concerne la stimulation nociceptive ou non) a toutefois livré des résultats statistiquement significatifs. Le BPS-NI augmente lors d'une procédure considérée comme nociceptive, et n'augmente pas lors d'une procédure non nociceptive. Les auteurs ont trouvé une reproductibilité statistiquement significative, entre les mesures faites par l'infirmier en charge du patient et celles faites par le médecin référent, et ce, lors de plusieurs évaluations distinctes.

Figure 3 : Echelles *Behavioral Pain Scale* et BPS-NI adaptée pour le patient non intubé, d'après [1,8]



L'échelle BPS est l'outil comportemental le plus utilisé en France, raison pour laquelle il a servi de *gold standard* dans ce travail [26,27].

#### 1.4.4.2. Patient cérébro-lésé

Il n'existe pas, pour l'heure, d'échelle d'évaluation spécifique pour les patients neuro-lésés, validée et largement utilisée en pratique courante. La nécessité de développer des échelles spécifiques s'explique par le fait que l'expression de la douleur est souvent complexe chez les patients victimes de lésions cérébrales en présence de troubles de la communication verbale ou de la fonction motrice.

La présence de la douleur est souvent récurrente et de pronostic défavorable [28], liée aux complications neuro-orthopédiques (spasticité, rétraction, ostéomes, etc.) et due à l'immobilité (escarres) ; en plus de toutes les autres complications plus spécifiques à la réanimation et déjà développées précédemment. L'examen clinique reste le meilleur reflet du statut neurologique pour déceler les signes de souffrance neurologique.

Il existe tout de même des échelles comportementales spécifiques pour aider le praticien dans son évaluation de la douleur, en plus des échelles BPS et CPOT qui ne sont pas spécifiques aux patients cérébro-lésés ; bien que le BPS soit en pratique utilisé pour leur évaluation [23,24].

L'échelle NCS-R (*Nociception Coma Scale revised*) est une échelle comportementale adaptée pour les patients en état de conscience altérée, végétatifs ou avec une conscience minimale. Cette échelle évalue 3 composantes : la réponse motrice, la réponse verbale et l'expression faciale dans le cas de patients non intubés uniquement (et non trachéotomisés) (figure 4). Chaque composante est cotée de 0 à 3 ; on envisage un traitement antalgique à compter d'un score supérieur ou égal à 4. A la différence des échelles d'auto-évaluation non spécifiquement adaptées pour le patient neuro-lésé, au sein de chaque composante du score, la différence entre les items est plus fine, adaptée aux potentielles lésions neurologiques et à la difficulté de réponse motrice ou verbale. Cette échelle dispose d'une bonne validité [29], ainsi que d'une bonne sensibilité, spécificité et précision [30].

Cette échelle n'est pas si éloignée de l'échelle BPS, à la différence tout de même de sa non applicabilité dans le cas de patients intubés ventilés, ce qui limite grandement son champ d'action.

**Figure 4 : Echelle NCS-R d'après le *Coma Science Group* de l'Université de Liège**

(source : <http://www.coma.ulg.ac.be/>)

<b>REPONSE MOTRICE</b>
3 – Localisation de la zone douloureuse
2 – Flexion en retrait
1 – Posture anormale stéréotypée
0 – Néant
<b>REPONSE VERBALE</b>
3 – Verbalisation intelligible
2 – Vocalisation
1 – Grognement
0 – Néant
<b>EXPRESSION FACIALE</b>
3 – Pleurs
2 – Grimace
1 – Mouvements oraux réflexes
0 – Néant

L'EOC (Echelle Observation Comportementale) de François Boureau [31] représente une version simplifiée des échelles d'évaluation de la douleur chez les patients adultes non communicants, sans limite d'âge. Cette échelle (figure 5) est faite de 5 composantes, cotées de 0 (absent) à 2 (marqué), spécifiquement adaptée au comportement de patients atteints de lésions neurologiques, et sans ventilation mécanique :

- gémissements, plaintes
- front plissé, crispation du visage
- attitudes antalgiques visant à la protection d'une zone de repos « assis ou allongé »
- mouvements précautionneux
- agressivité/agitation ou mutisme/prostration

Le patient est considéré comme douloureux si le score total est supérieur ou égal à 2. Cette échelle n'est pas très utilisée et dispose de peu d'études cliniques testant sa validité, sensibilité et spécificité. Cela peut être expliqué par le fait qu'elle ne s'adresse qu'à une catégorie de patients très réduite. Les références dans la littérature ne sont pas abondantes, si bien que son utilisation reste limitée à quelques centres.

Figure 5 : Echelle EOC, dite de François Boureau, d'après [31]

<b>Echelle d'Observation Comportementale modifiée</b>			<b>Score</b>
<i>Noter pour chaque item la situation caractérisant au mieux le patient.</i>			
<b>Pousse des gémissements, des plaintes</b> (Expression de pleurs, de gémissements, de cris avec ou sans larmes)	Absent Faible Marqué	0 1 2	
<b>Front plissé, crispation du visage</b> (Expression du visage, du regard, et mimiques douloureuses)	Absent Faible Marqué	0 1 2	
<b>Attitudes antalgiques visant à la protection d'une zone en position de repos "assis ou allongé"</b> (Recherche active d'une posture inhabituelle ou adoption spontanée et continue d'une position de protection d'une zone présumée douloureuse)	Absent Faible Marqué	0 1 2	
<b>Mouvements précautionneux</b> (A la sollicitation, réaction de défense coordonnée ou non d'une zone présumée douloureuse, ou évitement de la mobilisation d'une zone présumée douloureuse)	Absent Faible Marqué	0 1 2	
<b>Agressivité/agitation ou mutisme/prostration</b> (Communication intensifiée traduite par une forte agitation ou absence/refus de communication traduit par une absence de mouvements ou replis sur soi)	Absent Faible Marqué	0 1 2	
<b>Score total</b> <i>Le patient est considéré comme douloureux si le score total est supérieur ou égal à 2.</i>			<b>/10</b>

#### 1.4.5. Autres méthodes d'évaluation de la douleur

Les cliniciens ont essayé de développer des échelles objectives d'évaluation de la douleur en se basant sur l'analyse de la balance ortho-parasympathique, afin de s'affranchir de la subjectivité des échelles comportementales et de leurs limites. Ces méthodes d'évaluation s'appuient sur des réactions végétatives de l'organisme soumis à un stimulus douloureux. De fait, ces méthodes ne souffrent pas de la subjectivité d'un observateur, ou de la variabilité psycho-affective inter-patients.

La pupillométrie est une méthode d'évaluation basée sur la mesure des variations du diamètre pupillaire. Le diamètre pupillaire résulte de la balance entre le système nerveux autonome orthosympathique et parasympathique, aussi appelée balance sympathico-vagale. La stimulation douloureuse induit un réflexe de dilatation pupillaire (parasympathique) alors qu'une stimulation lumineuse induit un réflexe photomoteur (sympathique). Ces variations pupillaires sont quantifiables par un vidéopupillomètre, permettant la mesure précise et répétée de la variation du diamètre pupillaire via une caméra infrarouge [32]. Li et al. ont testé la pupillométrie chez des patients de réanimation au cours d'actes douloureux et non douloureux. La pupillométrie a été plus sensible pour détecter la douleur que les variations de fréquence cardiaque ou d'indice bispectral [33]. En revanche, l'étude du réflexe photomoteur est altérée chez des patients

cérébro-lésés par rapport à des sujets témoins, en raison d'une faible amplitude du réflexe photomoteur, d'un allongement de la latence, de vitesses de constriction réduites, en lien avec la présence d'une probable hypertension intra-crânienne.

La mesure de la conductance cutanée permet, grâce à trois électrodes placées sur la paume du patient, de monitorer la modulation de la conductance électrique liée à la modulation de la sudation associée à l'activation ou à l'inhibition du système sympathique. Des algorithmes ont été décrits permettant d'obtenir le nombre de fluctuations de conductance cutanée, qui augmente en cas de stimulus nociceptif et l'amplitude de fluctuation de conductance cutanée, corrélée à l'intensité du stimulus [34]. La conductance cutanée a été présentée comme un outil permettant de mieux détecter la douleur chez le petit enfant. Cependant les limites d'utilisation sont nombreuses ; on peut citer l'utilisation d'un bistouri électrique, les lésions cutanées ou les mouvements qui peuvent interférer avec le recueil du signal.

L'indice de variabilité pléthysmographique « *Surgical Plethysmographic Index* » ou SPI est un index, développé par Huiku et al. [35], dérivé d'une formule dépendante de l'amplitude maximale de l'onde de pléthysmographie et de la variabilité de la fréquence cardiaque. Cet index permet d'approcher le tonus orthosympathique, essentiellement « vasculaire ». Dans cette étude, le SPI a montré une bonne relation entre l'intensité de la stimulation chirurgicale et la concentration en rémifentanyl. L'index SPI augmente si le stress augmente et diminue si l'analgésie est élevée, et inversement.

On peut aussi citer le CARDERAN® ou *Cardiovascular Depth of Analgesia* qui permet de détecter une augmentation minime de la fréquence cardiaque suivant une augmentation de pression artérielle ; il reflète l'inhibition du baroréflexe cardiaque [34,36].

Enfin, une équipe française de Lille a développé un autre instrument d'évaluation de la balance nociception / anti-nociception, l'*Analgesia Nociception Index* via le moniteur MDoloris.

## 2. ANI - Analgesia Nociception Index (MDoloris Medical Systems)

### 2.1. Principes généraux

L'ANI, Index d'Analgésie Nociception, est une mesure électro-physiologique dérivée de l'ECG qui vise à permettre une évaluation « objective » de la douleur (indépendante de la subjectivité de l'observateur). L'ANI fournit un indice s'échelonnant de 0 à 100, obtenu par une analyse mathématique spectrale, de la variation respiratoire de l'espace R-R du signal ECG. Cet index reflète le tonus du système neurovégétatif sympathique et parasympathique. Il diminue lorsque l'équilibre du système neurovégétatif bascule en faveur du système sympathique (en cas de douleur par exemple), et augmente lorsque le système neurovégétatif bascule en faveur du système parasympathique (après analgésie ou rémission de l'épisode douloureux).

### 2.2. Du signal ECG à l'ANI

L'ANI se base sur l'analyse de l'intervalle R-R issu de l'ECG afin d'approcher la mesure de la balance sympatho-vagale. Plus précisément, le calcul de l'ANI repose sur la suite des intervalles R-R qui séparent les battements cardiaques consécutifs. Cela permet la mesure de l'influence de la respiration sur le rythme cardiaque. Cette influence est due à une brève levée de tonus parasympathique à chaque inspiration, qui se traduit par un raccourcissement de l'intervalle R-R. C'est ce qu'on appelle l'arythmie sinusale respiratoire.

#### 2.2.1. Variabilité de la fréquence cardiaque (HRV)

La variabilité du rythme cardiaque (*Heart Rate Variability*) consiste en des fluctuations perpétuelles du rythme cardiaque autour de sa fréquence moyenne. L'analyse de l'HRV permet une étude indirecte du tonus du SNA (système nerveux autonome) par l'intermédiaire de ses effets sur le cœur.

L'intérêt clinique de l'analyse de l'HRV est démontré pour la première fois en 1965 quand Hon et Lee ont remarqué que la souffrance fœtale était précédée d'une modification des intervalles R-R avant toute altération du rythme cardiaque lui-même [37]. De nombreuses études ont montré que l'analyse de l'arythmie respiratoire sinusale permet d'approcher l'analyse du SNA [38,39].

Par la suite, d'autres études se sont intéressées à l'HRV dans de nombreux contextes pathologiques. Les deux domaines dans lesquels l'étude de l'HRV s'est révélée particulièrement inté-

ressante sont ceux des suites de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque, plus globalement du risque cardiaque global [40,41]. Dans ces contextes pathologiques, un certain nombre de travaux a prouvé que la diminution de l'HRV est corrélée à un mauvais pronostic [40,42]. De plus, une amélioration de l'HRV chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a été mise en évidence sous l'effet des bêtabloquants [43] et des inhibiteurs du système rénine angiotensine [44], médicaments dont on sait qu'ils améliorent le pronostic des patients. Par ailleurs, de grandes études épidémiologiques réalisées sur la population générale ont mis en évidence une relation entre la diminution de l'HRV et les risques d'insuffisance coronaire, de mortalité totale et de mortalité cardiaque [45,46,47].

D'autres applications ont été trouvées en médecine comme l'évaluation de la dysautonomie [48,49], en tant que marqueur de mort cérébrale [50,51] ou ont montré un intérêt dans l'évaluation de la balance nociception-antinociception en péri-opératoire [52,53,54].

Pour finir, l'algorithme basé sur l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque, dont le principal but est de mettre en évidence les effets de l'arythmie sinusale respiratoire sur les variations dans les séries R-R, semble être un moyen efficace pour monitorer l'analgésie [52].

### 2.2.2. Influence du système nerveux autonome

Les fluctuations à court terme du rythme cardiaque reflètent l'état des systèmes orthosympathique et parasympathique. La fréquence cardiaque est modulée de façon instantanée par la balance orthosympathique - parasympathique. Même si cliniquement, la valeur de fréquence cardiaque ne varie pas, il existe des micro-variations de l'espace R-R en fonction des effets antagonistes des deux systèmes sympathiques, qui peuvent être mises en évidence et mesurées par analyse spectrale.

Le système nerveux autonome influe sur la variabilité de la fréquence cardiaque via plusieurs composantes, chacune pouvant être identifiée par une gamme de fréquences. Ainsi, la composante haute fréquence (HF), comprise entre 0,15 et 0,4 Hz est un indicateur du système parasympathique. Toutefois, les HF ne reflètent pas uniquement l'activité parasympathique dans le cas où l'activité respiratoire est inférieure à 0,15 Hz (soit 9 cycles par minute), ce qui reste relativement peu fréquent. Une part majeure de la modulation HF du rythme cardiaque reflète les mouvements respiratoires. L'arythmie sinusale respiratoire est la résultante de cette influence : à chaque inspiration (levée du tonus parasympathique), correspond une brève accélération du rythme cardiaque. La composante basse fréquence (LF), comprise entre 0,04 et 0,15

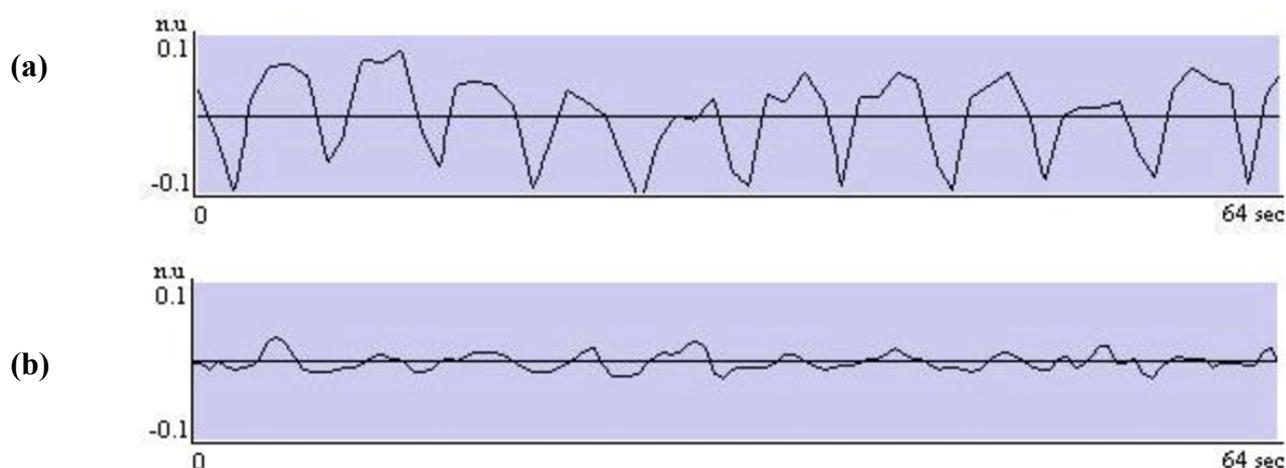
Hz, traduirait quant à elle principalement l'activité sympathique. Néanmoins pour certains auteurs, elle représente un amalgame d'activités sympathiques et parasympathiques contrôlant le noeud sinusal [55,56]. Pour d'autres auteurs, les basses fréquences ne reflèteraient qu'une activité sympathique [57]. Les oscillations de la fréquence cardiaque dans cette gamme de fréquence seraient liées à l'activité baroréflexe [58]. Les très basses fréquences (VLF) sont comprises entre 0,0033 et 0,04 Hz. Elles traduisent les mécanismes de régulation à long terme, probablement liés à la thermorégulation, à la vasomotricité, au système rénine-angiotensine ou possiblement à d'autres facteurs. Ces rythmes sont difficiles à analyser avec les méthodes traditionnelles d'analyse spectrale. Les ultra basses fréquences (ULF), comprises entre 0 et 0,0033 Hz, sont caractérisées par des rythmes très lents spontanés, et sont calculés à partir des enregistrements de longue durée (au moins de 24h). L'estimation de la variabilité dans cette bande de fréquence n'est pas seulement un outil de recherche mais a des implications dans l'évaluation clinique, comme dans l'hypertension et comme valeur prédictive de mortalité après cardiopathie ischémique.

### 2.2.3. Série R-R, tachogramme et transformée de Fourier

Le moniteur d'ANI, en se servant du tracé ECG issu du scope, autorise un recueil et une mesure précise de l'intervalle R-R. Cette mesure est faite entre deux battements consécutifs, pour tous les battements. La valeur de l'intervalle R-R est exprimée en millisecondes. Les valeurs des intervalles R-R constituent une série de mesures ; cette série est filtrée en temps réel afin d'éliminer des incohérences ou des artéfacts (extra systole par exemple). Le filtrage est réalisé par un algorithme de détection. Les séries R-R filtrées sont ensuite isolées dans une fenêtre temporelle de 64 secondes. Afin de supprimer l'influence de la fréquence cardiaque de base du patient, la valeur moyenne des intervalles R-R de la fenêtre de 64 secondes est soustraite à chaque échantillon puis normalisée.

La mesure consécutive des intervalles R-R permet de fait de construire un tachogramme. Le tachogramme est la courbe qui affiche la variabilité de la fréquence cardiaque, exprimée en battements par minute (bpm) en fonction du temps. Sur le tachogramme, l'état d'équilibre sympatho-vagal correspond à l'arythmie sinusale respiratoire et est représenté par une courbe ayant l'aspect d'une sinusoïde traduisant l'influence du tonus vagal. Dans les états de calme, de bien-être, de maîtrise, l'alternance des accélérations et des décélérations de la fréquence cardiaque est régulière et cohérente. Au contraire, dans les états de stress, d'anxiété, de douleur, le tachogramme est irrégulier, le tracé chaotique et sa magnitude va diminuer (figure 6).

**Figure 6 : Fluctuations du tachogramme , (a) de façon régulière lors d'états de calme et (b) de façon irrégulière lors d'états de stress (source : [https://www.researchgate.net/figure/38033177\\_fig1\\_Figure-2-Tachogramme-representant-un-etat-de-stress-douloureux](https://www.researchgate.net/figure/38033177_fig1_Figure-2-Tachogramme-representant-un-etat-de-stress-douloureux))**



Les fluctuations du tachogramme sont le reflet de l'action du système nerveux autonome pour maintenir la cardio-régulation via le noeud sinusal. L'analyse et la quantification de ces fluctuations renseignent sur l'activité du système nerveux autonome. Selon la théorie de Fourier, tout signal est décomposable en une suite de sinusoïdes. L'analyse spectrale est la méthode la plus utilisée, permettant de quantifier l'activité du SNA dans trois bandes de fréquence. Une transformation temps / fréquence est appliquée au tachogramme, permettant d'obtenir un spectre de fréquences.

#### 2.2.4. Interprétation de l'ANI

En cas de tonus parasympathique prédominant, chaque inspiration induit une brève accélération de la fréquence cardiaque et une diminution concomitante de l'intervalle R-R. Cela se traduit par une large variabilité sur le tracé R-R filtré, dans le spectre des basses fréquences. A contrario, si le tonus parasympathique décroît et que le tonus sympathique augmente (en cas de nociception par exemple), la fréquence cardiaque augmente mais l'effet de l'arythmie respiratoire sur l'intervalle R-R diminue, ce qui se traduit par un tracé R-R filtré présentant peu de variabilité.

Le filtrage de la série R-R dans la bande de basse fréquence permet d'afficher la surface d'influence de la ventilation dans la série R-R, cette surface correspondant au tonus parasympathique relatif du patient.

Afin d'être indépendant des variations de fréquence ventilatoire, l'ANI mesure différentes surfaces sur la série R-R, générées par les cycles respiratoires [53,59]. Plus la surface mesurée est grande, plus le tonus parasympathique est important. L'ANI est ainsi un index de mesure de la balance analgésie-nociception basé sur l'analyse de la variabilité sinusale respiratoire [60].

Les valeurs d'ANI s'échelonnent de 0 à 100. Les valeurs proches de 100 correspondent à un tonus parasympathique prédominant (confort, absence de stress, analgésie efficace). Une valeur proche de 0 correspond quant à elle à un tonus sympathique prédominant (stress intense, analgésie insuffisante, nociception).

### 2.3. Outil et index de mesure

#### 2.3.1. Moniteur d'ANI

En se branchant sur le scope, et grâce à l'algorithme analysant en temps réel les séries RR, le module MDoloris délivre en continu un index ANI, évoluant avec le temps. Tant que le scope sur lequel l'ANI est branché délivre un signal ECG, l'ANI délivre un index d'évaluation de la douleur, sans nécessiter d'intervention humaine ou de calibrage régulier. C'est là une des différences importante avec les échelles d'hétéro-évaluation ou la pupillométrie qui sont des évaluations discontinues et dépendantes d'un opérateur. L'ANI, dont la matière première est le signal ECG, ne nécessite pas d'appareillage ou d'instrument supplémentaire aux électrodes « standards » délivrant le signal ECG. Un scope 3 brins suffit à acquérir un index d'ANI valide. C'est aussi une des forces de ce monitoring ; sa mise en oeuvre est excessivement simple, réalisable par le personnel paramédical et peu coûteuse pour une utilisation courante, étant donné l'absence de consommable spécifique.

Figure 7 : Moniteur MétroDoloris®



### 2.3.2. Paramètres calculés

L'ensemble des paramètres relevés, analysés et calculés par l'ANI est disponible sur l'écran principal. En un coup d'oeil, le clinicien peut connaître le niveau d'analgésie-nociception de son patient. L'ANI, dont nous ne reviendrons pas sur le calcul assez complexe, est décliné sous deux formes, que sont l'ANI instantané et l'ANI moyen.

#### 2.3.2.1. ANI instantané

Il s'agit du reflet de la balance ortho-parasympathique des dernières 16 à 64 secondes. En d'autres termes, cet index varie avec 16 à 64 secondes de retard après un événement susceptible de modifier la balance analgésie-nociception (acte douloureux ou administration d'analgésique par exemple). Le terme « instantané » n'est donc pas complètement exact. L'ANI instantané est représenté sur le moniteur par la courbe et le chiffre jaunes.

#### 2.3.2.2. ANI moyen

L'ANI moyen, comme son nom l'indique, est une moyenne de l'ANI instantané sur une période de 4 minutes. Il est le reflet de la balance analgésie-nociception des 4 dernières minutes. L'ANI moyen est représenté par la courbe et le chiffre oranges.

#### 2.3.2.3. Energy

L'*Energy* est une valeur qui se veut être le reflet du fonctionnement du SNA. La valeur considérée comme physiologique par le constructeur s'étend de 0,05 à 2,5. C'est la fenêtre de validité de l'ANI. En dehors de ces bornes, la valeur de l'ANI n'est plus interprétable. Nous n'avons pas pu trouver son algorithme de calcul.

#### 2.3.2.4. Courbe évolutive

Il est possible de suivre l'évolution des valeurs d'ANI, l'écran du moniteur affichant les courbes de suivi des valeurs de l'ANI instantané (jaune) et de l'ANI moyen (orange), sur les dernières heures d'enregistrement (figure 7). Cela peut se révéler particulièrement utile pour avoir un aperçu (ou instantané) de l'état basal de la balance analgésie-nociception du patient.

#### 2.3.2.5. Interprétation des différents paramètres

Chez le patient inconscient, l'intervalle d'ANI compris entre 50 et 70 correspond à une zone d'analgésie adéquate, optimale pour le patient. Une valeur d'ANI comprise dans cet intervalle signifie que le tonus parasympathique prédomine sur le tonus orthosympathique.

Si l'ANI est situé au delà de la valeur 70, cela peut correspondre à un surdosage en morphiniques ; ou qu'il existe une grande disparité entre l'analgésie et la stimulation nociceptive (par exemple, phase d'attente au bloc opératoire).

Si l'ANI est situé sous la valeur 50, il existe un excès de nociception, un stress ou un inconfort.

Chez les patients conscients, l'ANI doit avoir la valeur la plus haute possible, idéalement entre 50 et 100. Cette zone coïncide avec un patient non douloureux et non anxieux, et il n'existe pas d'arrière-pensée de possible surdosage en opioïdes.

### 2.3.3. Population cible

Le rayon d'action et d'intérêt de l'ANI est assez large. En anesthésie, de par sa capacité à monitorer la douleur, l'ANI peut se révéler utile chez :

- les personnes âgées, très sensibles aux surdosages en opioïdes (nausées, vomissements, dépression respiratoire, hyperalgésie post-opératoire, vertiges, constipation, delirium, hallucinations), aux bradycardies, aux hypotensions et très sujettes à un retard de récupération neurologique allongeant la durée de séjour ;
- les enfants (études en cours chez le nouveau né / nourrisson), dont l'activité métabolique rend difficile l'optimisation de leur analgésie ;
- les patients obèses, aux volumes de distribution largement modifiés par rapport à des patients avec un IMC dans la norme ;
- les patients bénéficiant d'une chirurgie longue, ou curarisés, afin d'éviter les risques d'excès de morphiniques ou, a contrario, de sous-dosage
- enfin, des patients dont l'habitué aux opioïdes peut être modifiée, tels que les patients toxicomanes, en fort état de stress ou sous traitement antalgique au long cours.

En réanimation, l'ANI pourrait, sous réserve de la validation par des études, se révéler utile pour la gestion de l'analgésie chez des patients intubés et sédatisés ou non communicants, incapables d'exprimer leur douleur.

### 2.3.4. Limites d'utilisation

Les limites d'utilisation sont relativement intuitives à retrouver. Il s'agit de tous les médicaments pouvant interférer avec la boucle réflexe parasympathique, mais aussi tout rythme non sinusal ou toute anomalie ventilatoire durable.

On peut ainsi lister :

- l'utilisation d'atropine, qui par son action anti cholinergique bloque le noeud sinusal, rend difficile la mesure de son influence sur le nerf vague. Pendant une vingtaine de minutes après injection d'atropine, l'ANI doit être considéré comme non interprétable, sauf si l'*Energy* est dans la fourchette de validité ;
- l'éphédrine, par la stimulation sympathique indirecte, rend l'ANI non interprétable pendant environ 10 minutes, sauf si l'*Energy* est dans la fourchette normale ;
- la clonidine, par son action alpha-2 agoniste provoque une inhibition du système nerveux sympathique, une bradycardie ainsi qu'une baisse de la nociception ;

- les apnées, qui interrompent la boucle entre les *stretch* récepteurs bronchiques et le nerf pneumogastrique ;
- tout rythme cardiaque non sinusal (au premier rang desquels l'arythmie complète par fibrillation auriculaire) ;
- la présence d'un pace-maker ;
- un rythme sinusal trop lent ( $FC < 40/\text{min}$ ) ou trop rapide ( $FC > 150/\text{min}$ ) ;
- les situations de circulation extra-corporelle ;
- l'utilisation de cathécholamines, initialement considérée comme limite à la validité de l'ANI, fait l'objet de plusieurs essais et ne semble plus être une limite. L'ANI reste interprétable tant que l'*Energy* est dans la fourchette normale ;
- des maladies diabétiques très avancées, avec dysautonomie.

En tout état de cause, le constructeur rappelle que, tant que la valeur d'*Energy* est dans l'intervalle de confiance, la valeur d'ANI est interprétable.

#### 2.4. Niveaux de preuve et intérêt de la technique

L'ANI est une technique assez récente, elle n'a pas donc été complètement éprouvée par les études, notamment dans le domaine de la réanimation.

##### 2.4.1. Application en anesthésie

L'ANI a été validé chez le patient anesthésié en période péri-opératoire, sur plusieurs domaines d'application.

##### 2.4.1.1. Evaluation de la douleur per, post-opératoire et durant le travail obstétrical

Une des premières études, réalisée en 2012 chez des parturientes, retrouve une bonne corrélation négative et linéaire entre l'ANI et le NRS durant le travail. A chaque contraction, alors que le NRS augmente, les valeurs d'ANI baissent ; ces index variant en sens inverse lors de la période inter-contraction [61].

Une étude de 2013 [62] montre, qu'en période post-opératoire, il existe une bonne corrélation entre l'évaluation de la douleur par échelle numérique simple (NRS) et par l'ANI. Dans cette étude, les 230 patients inclus ont bénéficié en post-opératoire d'une évaluation de la douleur « standard » (par échelle numérique simple) de façon contemporaine à la mesure de l'ANI. Des courbes ROC ont été construites afin de déterminer la performance de l'ANI pour détec-

ter des niveaux de douleur supérieurs à 3, et supérieurs ou égaux à 7. Les auteurs ont trouvé une corrélation linéaire entre l'ANI et la NRS et réussi à mettre en évidence des seuils d'ANI pour lesquels la sensibilité et la spécificité étaient bonnes pour faire le lien avec un score de NRS. A une valeur d'ANI de 57, la sensibilité et la spécificité de l'ANI pour détecter une douleur NRS  $\geq 3$  sont respectivement de 78 et 80% ; à une valeur seuil d'ANI de 48, la sensibilité et la spécificité de l'ANI pour détecter un niveau de douleur NRS  $\geq 7$  sont respectivement de 92 et 82%, avec une valeur prédictive négative de 99%.

Des résultats similaires ont été trouvés la même année par une équipe australienne, en post-opératoire de chirurgie programmée. Sur les 816 mesures réalisées sur les 114 patients inclus, il est trouvé une faible, mais existante, corrélation négative statistiquement significative entre l'ANI et le NRS. Cependant, il est trouvé une faible sensibilité et spécificité de l'ANI pour discriminer un NRS à 0 d'un NRS entre 6 à 10 [63].

Une étude contredisant ces résultats est publiée en janvier 2015 par Szentel et al. [64]. Deux groupes de 60 patients bénéficiant d'une cholécystectomie par coelioscopie, sont comparés en ce qui concerne la douleur modérée à sévère en post opératoire (EVA  $\geq 6$ ) et l'utilisation de titration morphinique en post-opératoire. Il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative sur aucun des 2 critères, entre le groupe bénéficiant d'une analgésie protocolisée basée sur l'ANI, et le groupe contrôle sans ANI.

Plus récemment, Turan et al., dans une équipe brésilienne, ont publié en 2017 une étude évaluant l'ANI dans la douleur post-opératoire d'une chirurgie rachidienne. Les auteurs ne retrouvent pas de différence de valeurs d'ANI entre les deux groupes, double AIVOC propofol-rémifentanil et sevoflurane-rémifentanil. L'ANI était capable de détecter, dans les deux groupes, une administration d'analgésiques en péri-opératoire (élévation de l'ANI). Les auteurs ont trouvé une corrélation entre les valeurs moyennes de l'ANI et l'EVA dans les deux groupes après l'anesthésie [65].

Enfin, plusieurs études cliniques récentes font la preuve d'une capacité de l'ANI à détecter un stimulus nociceptif, et ce, avant toute variation hémodynamique, dans des domaines d'application variés, tels que l'anesthésie pédiatrique [66], la douleur post-opératoire [63], ou encore la chirurgie générale sous anesthésie générale (ORL, orthopédique et digestive) [67,68,69,70].

#### 2.4.1.2. Prédiction d'une réponse hémodynamique

Jeanne et al. publient en 2012 [69], une étude sur un petit nombre de patients visant à montrer la variabilité de l'ANI durant les phases opératoires d'une appendicectomie ou d'une cholé-

cystectomie sous coéloscopie en double AIVOC propofol rémifentanil et curarisation, et sa corrélation avec la fréquence cardiaque et la pression artérielle. L'induction anesthésique a fait décroître la fréquence cardiaque et la pression artérielle, alors que de hautes valeurs d'ANI ont été enregistrées. A contrario, chez la majorité des patients, la stimulation tétranique a provoqué une baisse significative et transitoire de l'ANI alors que la fréquence cardiaque et la pression artérielle n'ont pas été modifiées. Lors du gonflement du pneumopéritoine, l'ANI se modifie rapidement, à la baisse, alors qu'il faut attendre 5 minutes avant d'avoir une réponse hémodynamique qui soit statistiquement significative. A la lecture des résultats de cette étude, il pourrait sembler que l'ANI soit plus sensible que les variations hémodynamiques pour détecter un épisode douloureux per-opératoire.

Allant dans ce sens, une étude prospective observationnelle montre que les variations dynamiques de l'ANI sont plus prédictives d'une réponse hémodynamique au cours d'une chirurgie sous anesthésie générale par desflurane / rémifentanil que les index statiques (ANI instantané et ANI à 1 minute après événement douloureux) [68]. Cent-vingt patients avec chirurgie ORL ou de jambe ont été étudiés ; l'ANI à T0, à 1 minute ainsi que la fréquence cardiaque à 5 minutes et la pression artérielle systolique à 5 minutes ont été relevés avant induction, à l'incision, durant l'intervention et à la levée de l'anesthésie générale. Il a été trouvé qu'une variation de -19% de l'ANI est à même de prédire une réponse hémodynamique (augmentation de plus de 20% de la valeur de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle systolique) avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 85%.

Le même auteur retrouve, en 2015, des résultats similaires dans une étude sur 50 patients [67]. Cette étude prospective, observationnelle, relève les valeurs d'ANI et de BIS à différents temps d'une laryngoscopie en suspension, réalisée sous anesthésie générale intra-veineuse (propofol / remifentanil). La réponse hémodynamique est définie par une augmentation de plus de 20% de la fréquence cardiaque ou de la pression sanguine artérielle dans les 5 minutes après le relevé. L'ANI est plus performant que le BIS pour prédire une réponse hémodynamique ; un seuil d'ANI inférieur ou égal à 55 possède une sensibilité et une spécificité de, respectivement 88% et 83%, pour prédire une réponse hémodynamique dans un délai de 5 minutes.

En 2014, au cours d'une arthroplastie de genou, Jeanne et al. montrent que, sous anesthésie générale intra-veineuse (propofol et sufentanil en bolus), l'ANI montre une bonne performance pour prédire l'apparition d'une réponse hémodynamique (augmentation de 20% ou plus de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle systolique) dans les 5 minutes. Une

valeur d'ANI inférieure ou égale à 55 a une sensibilité de 88% et une spécificité de 83% pour prédire l'apparition d'une variation hémodynamique [71].

#### 2.4.2. Application en réanimation

Les études publiées dans la littérature concernant l'évaluation de l'ANI en réanimation ou unité de soins intensifs sont encore rares.

##### 2.4.2.1. Expérimentation animale

Durant le choc septique, il a été montré que l'utilisation de l'esmolol, un bêta bloquant de courte durée d'action, induisait une réduction de la fréquence cardiaque sans altération hémodynamique. Partant de ce constat, Boselli et al. ont réalisé une étude dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'esmolol sur l'ANI chez un modèle porcin en choc septique. L'ANI, mais aussi la pression artérielle moyenne, le débit cardiaque et la fréquence cardiaque ont été relevés. Après induction d'un choc septique par inoculation d'un inoculum bactérien chez le porc, et réanimation protocolisée par expansion volémique et norépinéphrine, certains porcs ont reçu de l'esmolol, d'autres non (groupe contrôle).

Sur les 10 porcins testés, il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de débit cardiaque ou de pression artérielle moyenne entre les deux groupes, mais une différence en terme de fréquence cardiaque est retrouvée. Aucune différence concernant l'ANI entre les deux groupes n'est retrouvée ; l'esmolol est sans effet sur l'ANI, malgré une baisse de fréquence cardiaque au cours du traitement du choc septique chez l'animal [72].

##### 2.4.2.2. Etudes humaines

En 2016, une étude clinique est réalisée chez des patients de réanimation sous ventilation mécanique et sédation profonde. Les objectifs de l'étude sont de déterminer la capacité de l'ANI à détecter la douleur, d'évaluer l'impact de la noradrénaline sur l'efficacité de l'ANI, et de chercher une corrélation entre BPS et ANI. L'ANI et le BPS sont relevés à 5 minutes avant un soin courant de réanimation (mobilisation sur le côté) (T1), pendant le soin (T2), et à 5 minutes après la fin du soin (T3). Quarante et un patients ont été inclus. Que les patients aient reçu ou non de la noradrénaline, l'ANI est plus bas à T2 qu'à T1 ou T3, de façon significative. Les patients ayant reçu de la noradrénaline ont des scores ANI plus élevés à T1 et T2. Il n'a pas été retrouvé de lien statistiquement significatif entre ANI et BPS à T2 [73]. C'est cette dernière donnée qui est intéressante, bien que l'ANI soit capable de détecter une douleur

(baisse de l'ANI durant la stimulation douloureuse à T2) ; il n'est pas possible de corréler l'ANI au BPS.

## Objectifs de l'étude et hypothèse de travail

Les spécificités de l'évaluation de la douleur chez le patient de réanimation rendent délicate la conduite d'une analgésie correctement dosée et évaluée chez les patients en incapacité d'évaluer leur douleur et devant faire face à des stimuli nociceptifs pluri-quotidiens tels que les changes. Les échelles d'évaluation actuellement recommandées restent soumises au regard subjectif du soignant. La douleur entraîne des modifications physiologiques via le système nerveux autonome. Un monitoring spécifique basé sur l'analyse de l'arythmie sinusale respiratoire (variabilité de l'espace R-R issu de l'ECG) a été développé afin d'approcher la balance orthosympathique-parasympathique des patients. Ce monitoring pourrait permettre d'évaluer de manière objective la douleur chez les patients de réanimation, y compris cérébro-lésés.

Dans notre étude « Capacité de l'ANI à prédire la douleur chez le patient de réanimation », nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation du moniteur d'ANI permettrait de prédire l'apparition d'une douleur stéréotypée lors du change en réanimation chez des patients qui, au repos, n'en présentent pas. Ceci permettrait une optimisation de l'analgésie lors de ces actes douloureux.

Nous avons comparé les valeurs d'ANI au repos, pendant, et après le change ; au score BPS évalué au même moment chez des patients de réanimation polyvalente. Les objectifs secondaires de cette étude sont la validation de l'ANI en comparaison à l'échelle comportementale de la douleur BPS, la recherche d'un seuil d'ANI permettant la détection des patients douloureux, et la recherche de facteurs confondants, y compris dans le sous-groupe de patients cérébro-lésés.

## **Matériel et méthodes**

### 1. Design de l'étude

#### 1.1. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique, ouverte, non randomisée. Elle est mise en œuvre au cours de soins courants de réanimation non invasifs, sans modification de la prise en charge planifiée des patients. Les soins sont réalisés par l'équipe soignante habituelle en charge du patient, l'évaluation est réalisée par un observateur médical unique.

#### 1.2. Comité d'éthique

Le protocole de l'étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud Ouest et Outre-mer III la plaçant hors du champ des dispositions régissant la recherche biomédicale et les soins courants (référence DC 2016/170).

#### 1.3. Lieu et durée de l'étude

Cette étude a été réalisée au sein du Service d'Anesthésie Réanimation I, CHU de Bordeaux, dirigé par le Dr J-F. COCHARD, au sein de son unité « Réanimation Traumatologique et Chirurgicale » pendant la période de mai 2016 à octobre 2016 (25 lits) ; puis au sein du Département d'Anesthésie Réanimation, CHT de Nouméa, dirigé par le Dr F. MOTAIS, au sein de l'unité « Réanimation Polyvalente » (20 lits) pendant la période s'étendant de novembre 2016 à mars 2017, soit sur une période totale de 11 mois.

### 2. Population de l'étude

#### 2.1. Sélection des patients

Les patients ont été recrutés de mai 2016 à mars 2017. Les patients répondant aux critères d'éligibilité décrits ci-dessous ont été inclus. Tous les patients répondant aux critères d'éligibilité n'ont pu être inclus, du fait parfois de durée de séjour trop courte ou d'une indisponibilité temporaire de l'équipe de recherche.

## 2.2. Critères d'inclusion

Etaient inclus tous les patients admis en réanimation, avec une sédation peu profonde (score de RASS compris entre -4 et 1) ; une incapacité à communiquer leur sensation douloureuse (patient intubé, sédaté ou avec un Glasgow verbal  $\leq$  à 4/5).

## 2.3. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- la présence d'un rythme cardiaque non sinusal diagnostiqué par analyse du monitoring cardiaque,
- une fréquence de ventilation inférieure à 10 par minute,
- une sédation par clonidine (recommandation constructeur), ou l'utilisation d'atropine ou d'éphédrine dans les heures précédant l'inclusion,
- une pathologie, ou une lésion contre-indiquant un nurse avec mise en décubitus latéral,
- les patients en limitation ou arrêt de soins,
- la présence d'une curarisation continue ou d'une curarisation ponctuelle dans les heures précédant le soin courant de réanimation,
- une instabilité hémodynamique avant le nurse (modification de la posologie des amines dans la demi-heure précédant le soin).

## 2.4. Critères de sortie d'étude

En cas d'apparition d'un rythme cardiaque non sinusal en cours d'inclusion, d'un score de RASS en dehors des valeurs pré-définies, d'une perte de signal persistant plus de 1 minute ou de nécessité d'une intervention médicale urgente ou de curarisation, l'inclusion était interrompue.

## 3. Schéma de l'étude

### 3.1. Protocole

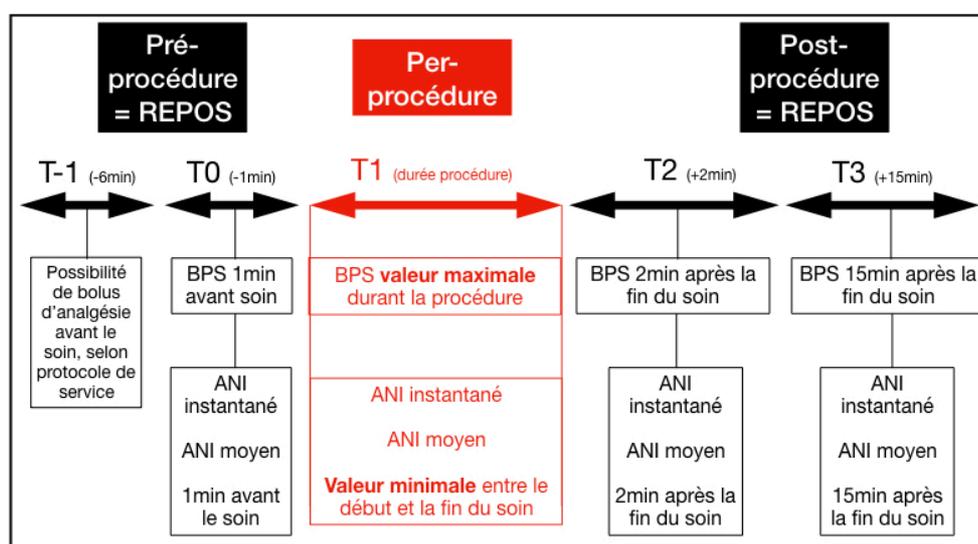
Une seule procédure de soin a été étudiée pour chaque patient. Cette procédure de soin était identifiée comme un soin courant de réanimation (ou change) reconnu comme douloureux [4,6] standardisé, comprenant la mobilisation sur le côté pour la toilette, le massage des points d'appui et le changement des draps.

La planification des nurses était du seul ressort de l'équipe paramédicale en charge du patient, l'inclusion du patient dans l'étude ne devant en rien modifier les modalités de sa prise en charge. L'administration de bolus de sédation-analgésie en amont du soin était sur décision de l'équipe soignante, en accord avec les protocoles de service ou de la prescription médicale. Cette décision était toujours fondée sur l'évaluation clinique de l'intensité de la douleur à travers l'échelle BPS. L'éventualité d'un bolus de sédation « préventif » était comprise dans le protocole de l'étude.

Lors de chaque soin courant, étaient définis 4 temps au cours desquels l'ensemble des paramètres cliniques, psychométriques et de monitoring était relevé (figure 8) :

- En fonction de la prescription et de l'analyse clinique du soignant, pouvait être administré un bolus de sédation et/ou analgésie au temps T-1 ; un délai de 5 minutes était respecté entre l'administration effective du bolus et T0. L'ANI était débuté avant le temps T-1 permettant au signal de se stabiliser.
- T0 correspond à l'état basal du patient avant procédure, soit en dehors de tout bolus préventif, soit à 5 minutes après l'administration d'un bolus de sédation et/ou analgésie selon le protocole de service.
- T1 correspond au temps pendant le nurse : le score BPS le plus haut et l'ANI le plus bas durant cette phase étaient retenus.
- T2 correspond à 2 minutes après la fin du nurse, après la fin de toute stimulation douloureuse.
- T3 correspond à 15 minutes après la fin du nurse.

**Figure 8 : Protocole de l'étude**



### 3.2. Relevé des données

Les données étaient relevées de façon manuscrite par l'observateur médical, sur une feuille de recueil de données standardisée. Sur cette feuille, l'ensemble des informations cliniques et paracliniques était noté, ainsi que l'ensemble des données relevées au cours de l'inclusion dans l'étude.

Au verso de la feuille d'inclusion, avaient été rappelés les différents scores et le schéma d'étude, dans l'éventualité de multiples observateurs, une situation qui ne s'est pas présentée.

## 4. Paramètres évalués

### 4.1. La douleur

Le score BPS était évalué par l'observateur unique ; les valeurs d'ANI, d'*Energy* et de monitoring étaient simplement relevées par ce même observateur sur papier. La douleur était relevée lors des 4 temps (éventuellement après un bolus préventif de sédation analgésie selon la prescription médicale en place).

L'ANI était calculé par le module PhysioDoloris version 1.3.2.0 (MetroDoloris, Loos, France) à une fréquence d'acquisition de 60 Hz. Celui-ci était connecté au moniteur du patient dont il exportait en vue d'analyse les données ECG du patient. L'analyse était continue, de 6 à 7 minutes avant le soin à 30 minutes après la fin du nurse. Les résultats étaient ensuite retranscrits dans un tableau Excel (Microsoft) anonymisé puis analysés a posteriori.

### 4.2. Autres paramètres

A chaque inclusion d'un patient, étaient relevées des données cliniques et démographiques. De manière anonymisée, ont donc été recueillis l'âge, le sexe, le score IGS 2, le diagnostic principal et les diagnostics secondaires, la présence ou non d'un traumatisme crânien, la phase clinique du patient (sédation thérapeutique, en cours de désédation, confusion, non sédaté non répondant), le mode ventilatoire, la durée d'hospitalisation à l'inclusion, la présence de sédatifs et/ou analgésiques. Le niveau de vigilance était mesuré par les investigateurs selon l'échelle RASS [74,75].

A chaque étape du protocole, étaient relevés, en plus du score BPS et de l'ANI instantané, moyen et de l'*Energy*, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la pression artérielle moyenne, la fréquence respiratoire, la saturation pulsée en oxygène ainsi que l'éventuelle dose de noradrénaline (en milligramme par heure).

## 5. Critères de jugement

### 5.1. Critère de jugement principal

Le *gold standard* est le score BPS qui définit un état douloureux pour un score  $\geq$  à 5 (sur une échelle allant de 3 à 12) selon la définition usuelle [1,8]. Le critère d'étude est l'ANI dont les valeurs instantanées et moyennes ont été comparées à celle du BPS à différents temps lors du soin courant de réanimation.

Le but était d'éprouver la capacité discriminative de l'ANI pour prédire une modification du BPS lors du nurse ; c'est-à-dire de déceler un état douloureux latent qui ne serait révélé que lors du soin.

### 5.2. Critères de jugement secondaires

En plus de tester la valeur prédictive de l'ANI, nous avons réalisé une analyse comparative entre l'ANI instantané et moyen et le BPS afin de rechercher une relation entre ces valeurs. Nous avons aussi réalisé une étude de sensibilité en analysant les données uniquement chez les patients sous amines vasopressives ou cérébro-lésés afin de déterminer si l'ANI conservait ses propriétés dans ces sous-groupes.

## 6. Analyse statistique

### 6.1. Critère de validité des données

Tous les patients avec des données incomplètes ont été exclus de l'analyse. Aussi, les valeurs d'ANI pour lesquelles l'*Energy* n'était pas compris dans l'intervalle de confiance donné par le constructeur n'ont pas été analysées.

### 6.2. Calcul d'effectif

Il n'a pas été réalisé de calcul d'effectif pour notre étude.

### 6.3. Présentation des données

Nous avons défini deux groupes principaux, un groupe douloureux dans lequel se retrouvaient tous les patients avec un BPS  $\geq$  à 5 à T1 ; et un groupe non douloureux avec les patients ayant un BPS  $<$  5 à T1.

Les données quantitatives sont présentées en médiane [25-75<sup>ème</sup> percentiles] ou en moyenne +/- écart type ; les comparaisons ont été effectuées selon des tests paramétriques ou non paramétriques selon la distribution des données. Une valeur de  $p < 0,05$  a été retenue comme étant significative.

Le caractère prédictif de l'ANI a été évalué par comparaison de la valeur moyenne des ANI instantané à T0, au score BPS des deux groupes à T1 (douloureux ou non douloureux) par test de Mann-Whitney.

La corrélation entre ANI et BPS a été évaluée entre ANI et BPS à T0, T1 et T2 par un test de corrélation de Spearman. Nous avons réalisé des comparaisons de moyenne pour mesures répétées par ANOVA ou par test non paramétrique de Friedman dans les cas où il n'y avait pas normalité des distributions ou égalité de variance entre les groupes pour analyser l'évolution de l'ANI instantané d'une part, et du BPS de l'autre, d'un moment à l'autre au cours du temps. Les tests a posteriori ont fait appel à la procédure de Student-Newman-Keuls.

Nous avons testé un seuil d'ANI dans l'optique de discriminer les patients douloureux ou non à T1, et calculé ses sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative. Ont été analysés les faux positifs et les faux négatifs à la recherche de facteurs confondants.

## Résultats

### 1. Caractéristiques des patients

Cinquante-sept patients ont été inclus dans cette étude, 41 au CHU de Bordeaux et 16 au CHT de Nouméa. Le protocole d'étude a été réalisé 57 fois, une seule fois par patient. Le tableau 1 résume les caractéristiques démographiques et médicales des patients.

Un seul patient n'a pas été analysé après inclusion en raison d'une panne du moniteur d'ANI et de données trop incomplètes. Les valeurs d'ANI à T2 ont été retirées de l'analyse pour un patient du fait d'un *Energy* non compris dans l'intervalle de confiance du constructeur (*Energy* = 0,046).

Selon les protocoles de service, 9 patients ont pu bénéficier d'un bolus préventif à T-1, majoritairement des doses faibles d'analgésique (morphine et sufentanil).

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et médicales des 56 patients analysés**

<b>Admission en réanimation</b>	
Age (années)	46 [32-64]
Sexe (F/M)	15 (27%) / 41 (73%)
Motifs d'admission en réanimation	
<i>Médical, n (%)</i>	11 (20%)
<i>Traumatologie, n (%)</i>	33 (59%)
<i>Post-opératoire, n (%)</i>	12 (21%)
Score IGS II	43 [36-50]
<b>Caractéristiques lors de l'inclusion</b>	
Durée entre admission et inclusion (jours)	9,5 [4-16]
Etat de vigilance	
<i>RASS médian</i>	-3 [(-4)-(-1,25)]
Lésions cérébrales, n (%)	35 (62,5%)
Phase clinique	
<i>Sédation thérapeutique active, n (%)</i>	3 (5%)
<i>En cours de désédation, n (%)</i>	32 (57%)
<i>Hors sédation non répondant, n (%)</i>	15 (27%)
<i>Confusion, n (%)</i>	6 (11%)

## Paramètres physiologiques

<i>Fréquence cardiaque (b/min)</i>	102 [81-110]
<i>Pression artérielle systolique (mmHg)</i>	128 [116-144]
<i>Pression artérielle diastolique (mmHg)</i>	67 [58-74]
<i>Pression artérielle moyenne (mmHg)</i>	89 [81-96]
<i>Fréquence respiratoire (c/min)</i>	19 [17-25]
<i>Saturation en oxygène (%)</i>	98 [95-99]

## Thérapeutiques

### Mode de ventilation

<i>Ventilation mécanique invasive, n (%)</i>	48 (86%)
<i>Ventilation assistée contrôlée, n (%)</i>	23 (41%)
<i>Ventilation spontanée avec aide inspiratoire, n (%)</i>	25 (45%)
<i>Ventilation spontanée, n (%)</i>	8 (14%)

### Hypnotique, n (%)

<i>Propofol, n (%)</i>	7 (12%)
<i>Midazolam, n (%)</i>	21 (37%)
<i>Ketamine, n (%)</i>	10 (18%)
<i>Thiopental, n (%)</i>	1 (1,8%)

### Analgésique, n (%)

<i>Sufentanil, n (%)</i>	20 (36%)
<i>Acupan, n (%)</i>	8 (14%)
<i>Morphine, n (%)</i>	10 (18%)
<i>Tramadol, n (%)</i>	8 (14%)

### Vasopresseurs, n (%)

16 (29%)

---

*Les données continues sont exprimées en médiane [25-75<sup>ème</sup> percentiles]. Les sommes des pourcentages peuvent différer de 100% parce que certains patients pouvaient recevoir plusieurs hypnotiques ou analgésiques.*

## 2. Capacité de l'ANI à détecter une douleur

Les valeurs d'ANI instantané et du BPS aux différents temps sont présentées dans le tableau

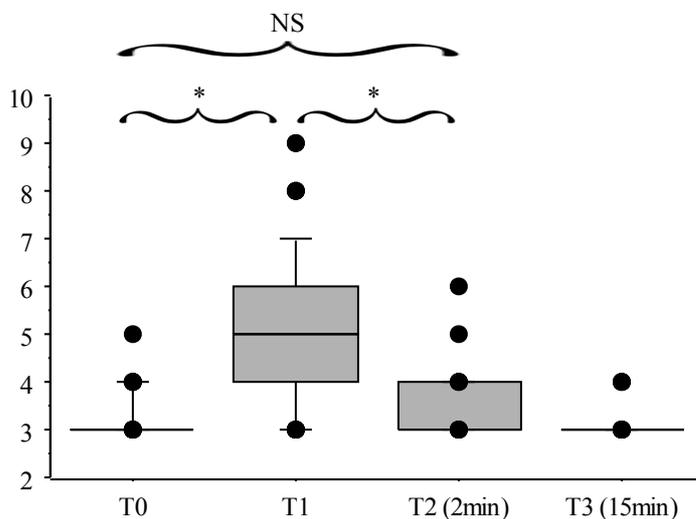
2.

**Tableau 2 : Statistiques descriptives de l'ANI instantané et du BPS aux différents temps**

	BPS médian [IQ 25-75]	ANI instantané (médian) [IQ 25-75]
<b>T0</b>	3,0 [3,0 - 3,0]	70,5 [57,5-88,0]
<b>T1</b>	5,0 [4,0 - 6,0]	38,0 [29,5-51,5]
<b>T2</b>	3,0 [3,0 - 3,3]	60,0 [43,0-83,0]
<b>T3</b>	3,0 [3,0 - 3,0]	72,0 [49,0-88,5]

Les patients ont ressenti une douleur lors du change comme le montrent les variations de BPS (figure 9).

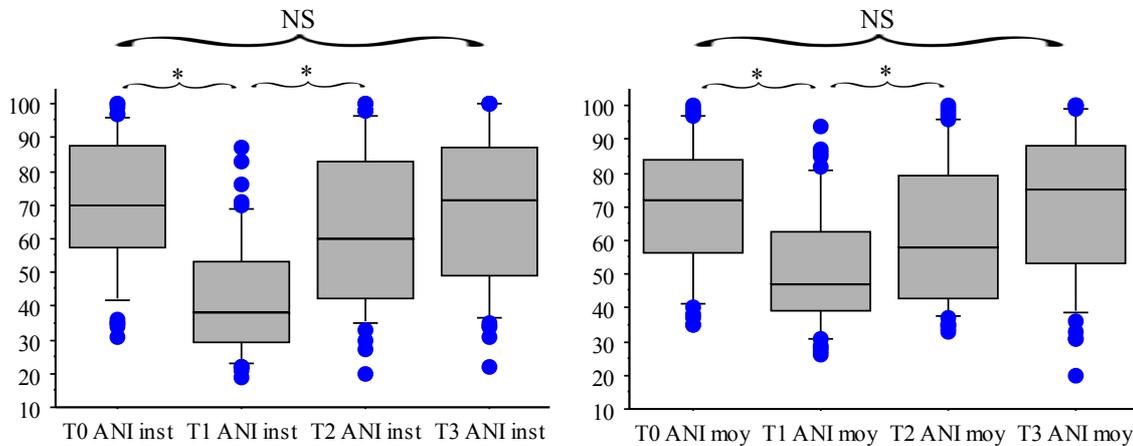
**Figure 9 : Variations du BPS aux différents temps (\* :  $p < 0,05$  ; NS : non significatif)**



*Le BPS varie significativement avec le temps (test de Friedman ;  $p < 0,05$ ) entre T0 et T1, puis T1 et T2, mais pas entre T0 et T2.*

Les ANI instantané et moyen varient aussi lors du change (figure 10).

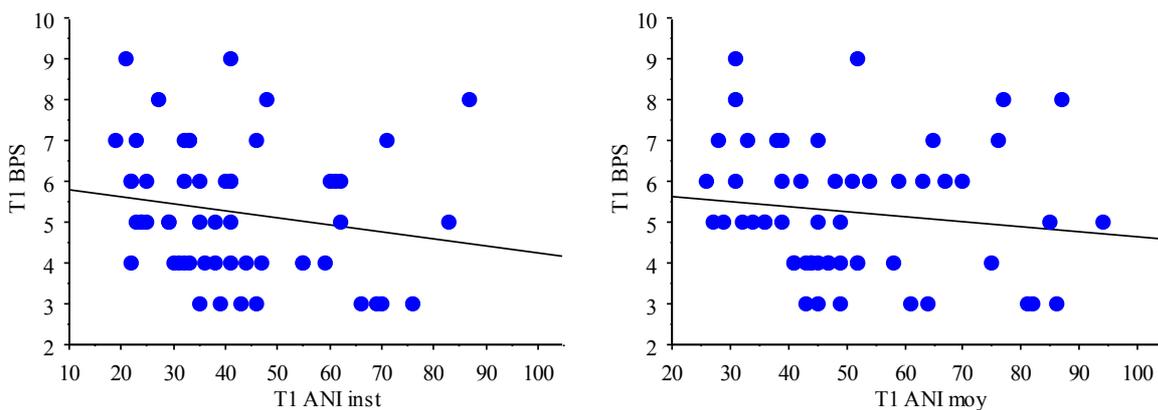
**Figure 10 : Variations de l'ANI instantané et moyen aux différents temps (\* :  $p < 0,05$  ; NS : non significatif)**



*Les ANI instantané et moyen varient significativement avec le temps (test de Friedman ;  $p < 0,001$ ) entre T0 et T1, entre T1 et T2, mais pas entre T0 et T3, pouvant être considéré comme un retour à la valeur de base. Il en est de même pour l'ANI moyen.*

Malgré une variation inverse des scores BPS et des valeurs d'ANI, tel qu'attendu (élévation du BPS, diminution de l'ANI), aucune corrélation n'est retrouvée entre ANI et BPS (figure 11).

**Figure 11 : Graphe de régression entre l'ANI instantané et moyen à T1 et le BPS à T1**

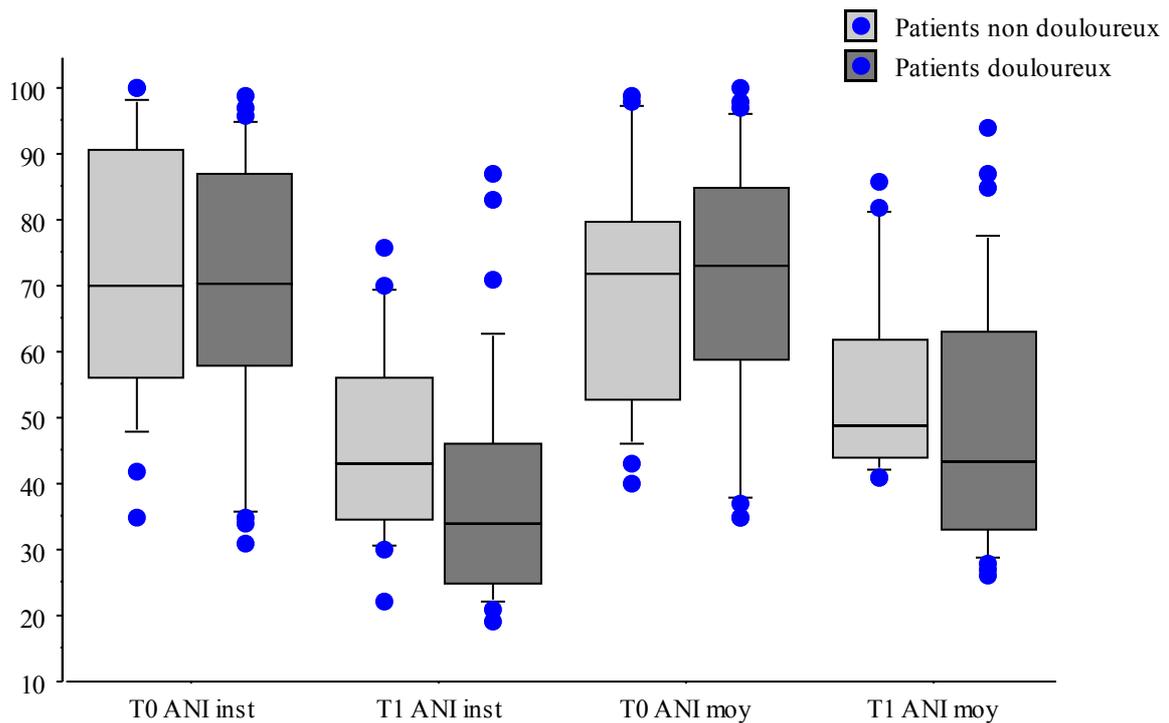


*Il n'est pas retrouvé de corrélation statistiquement significative à T1 entre l'ANI instantané et le BPS ( $r^2=0,032$  ; NS), ni entre le l'ANI moyen et le BPS ( $r^2=0,019$  ; NS).*

### 3. Capacité prédictive de l'ANI

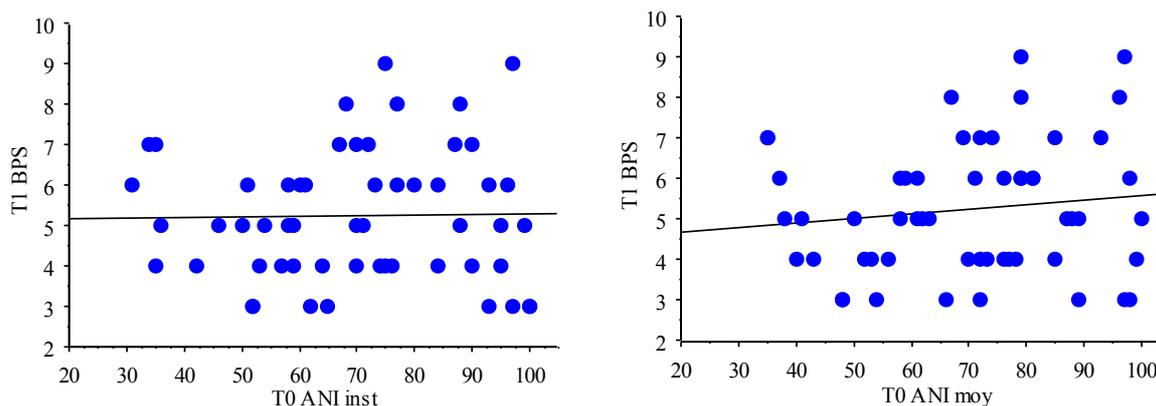
Il n'existe pas de différence statistiquement significative mise en évidence par le test de Mann-Whitney entre les valeurs d'ANI à T0 dans les groupes de patients avec BPS < 5 (non douloureux) et BPS ≥ 5 (douloureux) à T1 (figures 12 et 13).

**Figure 12 : Valeurs d'ANI instantané et moyen à T0 et T1 dans les sous-groupes douloureux (BPS ≥ 5 à T1, en gris foncé) et non douloureux (BPS < 5 à T1, en gris clair)**



*L'ANI instantané médian à T0 (70,00 [56,0-90,7]) dans le groupe non douloureux n'est pas statistiquement différent de l'ANI instantané médian dans le groupe douloureux (71,00 [58,0-87,7]). Des résultats similaires sont retrouvés pour l'ANI moyen.*

**Figure 13 : Graphe de régression entre l'ANI instantané et moyen à T0 et le BPS à T1**



*Il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre ANI instantané ( $r^2=0,0004$ ) ou moyen ( $r^2=0,017$ ) à T0 et le BPS à T1.*

La présence ou l'absence d'un bolus de sédation à T-1 est sans influence sur ces résultats.

#### 4. Valeur discriminative de l'ANI à T1

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les valeurs d'ANI instantané à T1 entre le sous-groupe des patients douloureux et celui des patients non douloureux. Cependant, il se dégage une tendance montrant que l'ANI instantané serait inférieur chez les patients douloureux des patients non douloureux ; la médiane d'ANI instantané est de 43,0 [34,5-56,0] dans le groupe non douloureux et de 35,0 [25,0-44,7] dans le groupe douloureux à T1,  $p=0,055$  (figure 12).

#### 5. Détermination d'un seuil d'ANI permettant de détecter un patient douloureux

L'absence de lien statistique nous a conduits à ne pas construire de courbe ROC. Néanmoins, nous avons évalué un seuil d'ANI instantané, afin de tester les valeurs prédictives positives, négatives, spécificité et sensibilité pour détecter un patient douloureux à T1.

En admettant un seuil d'ANI instantané à 45, correspondant au 1<sup>er</sup> quartile des patients douloureux (75% des patients douloureux ont un ANI à T1 < à 45), la sensibilité est de 74%, la spécificité de 43%, la valeur prédictive positive de 68% et la valeur prédictive négative de 50%.

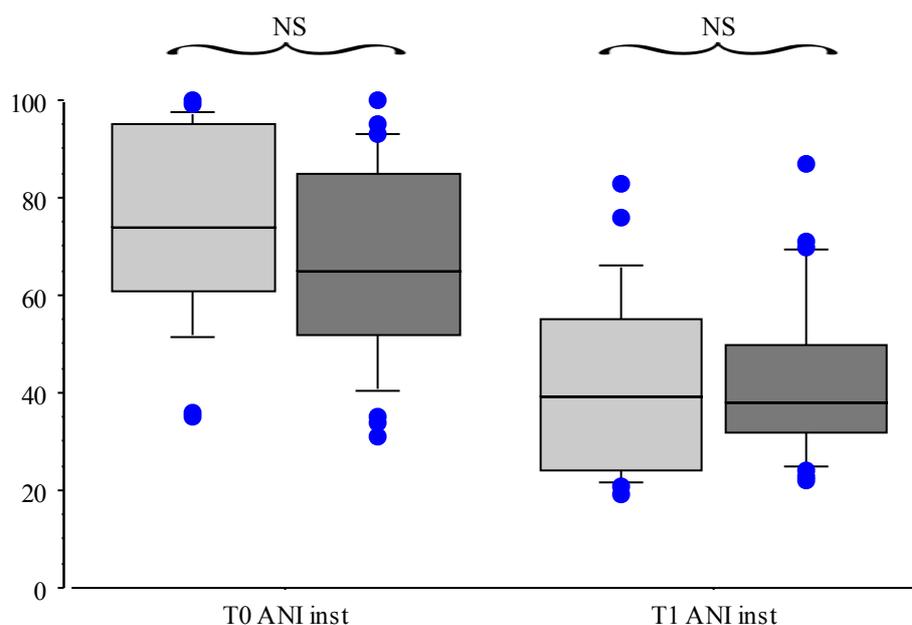
Dans notre étude sur 56 patients, avec un seuil d'ANI instantané à 45, nous retrouvons 12 faux positifs (12 patients considérés à tort comme douloureux) et 9 faux négatifs (9 patients considérés à tort comme non douloureux).

L'étude des faux positifs ne retrouve aucun facteur confondant parmi sexe, âge, ventilation contrôlée, présence de morphine, RASS et lésion cérébrale. L'étude des faux négatifs ne retrouve pas de facteurs confondants parmi sexe, âge, présence d'une lésion cérébrale, midazolam, RASS, mode de ventilation, présence de noradrénaline, fréquence cardiaque. Par contre, la morphine semble être un facteur de risque de faux négatif, avec un risque relatif  $RR = 3,68$ ,  $IC95\% [1,20 - 11,31]$ ,  $p = 0,023$ . Le sufentanil n'est pourtant pas un facteur confondant pour les faux négatifs.

## 6. Analyses univariées

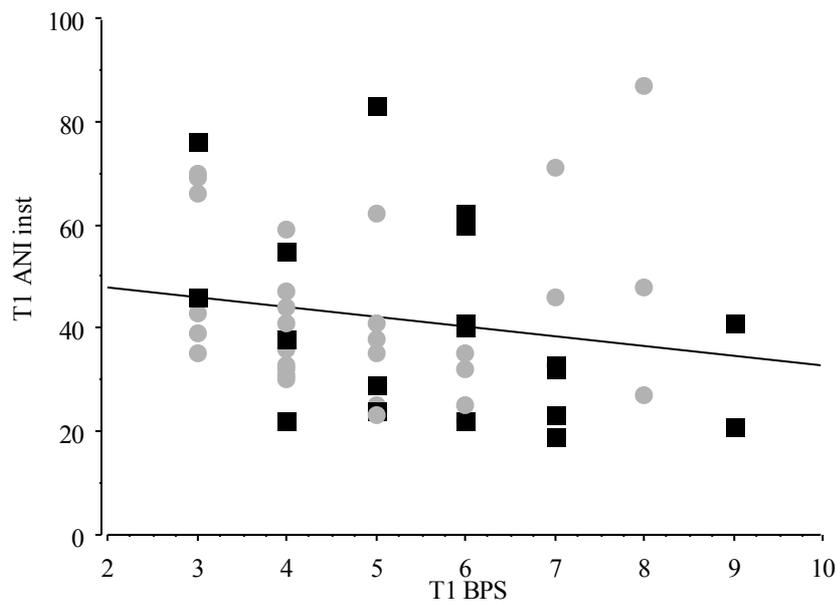
Les comportements de l'ANI et du BPS (à T1) en fonction de la présence ou non de lésions cérébrales sont montrés, respectivement dans les figures 14 et 15.

**Figure 14 : Variations de l'ANI instantané entre T0 et T1 en fonction de la présence (gris foncé) ou de l'absence (gris clair) de lésion cérébrale (NS : non significatif)**



*Il n'est pas retrouvé de différence significative de comportement de l'ANI instantané à T0 et à T1 en fonction de la présence ou non d'une lésion cérébrale.*

**Figure 15 : Graphe de régression entre l'ANI instantané à T1 et le BPS à T1, en fonction de la présence (rond gris clair) ou de l'absence (carré gris foncé) de lésion cérébrale**

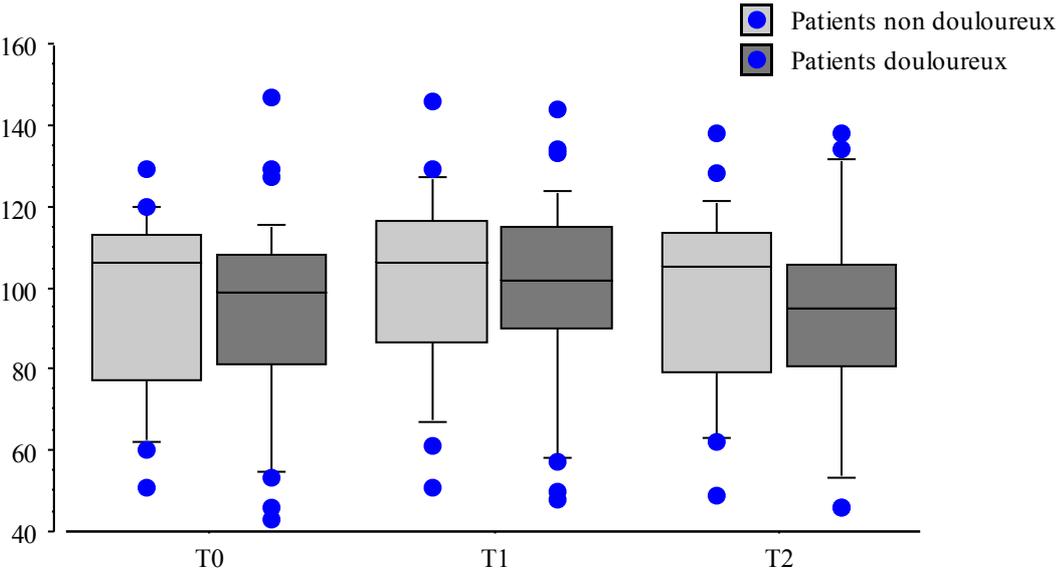


*Il n'est pas retrouvé de différence significative concernant la valeur du BPS à T1 chez les cérébro-lésés et chez les autres ( $r^2=0,032$ ).*

Ni le sexe, le mode de ventilation (spontanée ou mécanique), la présence de midazolam, de propofol, de sufentanil, de morphine ou de noradrénaline ni la phase clinique du patient (niveau de vigilance, sédation, non répondant) n'engendrent de différence de comportement de l'ANI entre T0 et T1 de façon statistiquement significative.

L'évolution de la fréquence cardiaque en fonction du caractère douloureux ou non des patients est montré dans la figure 16.

**Figure 16 : Evolution de la fréquence cardiaque de T0 à T2 selon la douleur à T1**



*La fréquence cardiaque n'est pas statistiquement différente aux différents temps, avec une FC moyenne de 94,23/min à T0, de 100,3/min à T1 et de 94,87 à T2.*

## Discussion

Cette étude ne met pas en évidence de caractère prédictif à l'ANI entre une phase de repos et une phase « douloureuse » chez des patients de réanimation polyvalente.

Les ANI instantané et moyen ont la capacité à se modifier entre une phase de repos et une phase douloureuse puis à revenir à leur valeur initiale à la fin de la phase douloureuse. Cependant, il n'est pas retrouvé de corrélation statistique entre les valeurs d'ANI instantané ou moyen et le BPS aux différents temps.

L'analyse du sous-groupe neuro-lésés ne montre pas de différence de comportement vis à vis de l'ANI en fonction de la présence ou non d'une lésion cérébrale.

La douleur est une des expériences considérée comme la plus pénible et stressante par les patients au cours de leur séjour en unité de soins intensifs [76,77]. Une prise en charge optimale de la douleur est hautement recommandée pour les patients de réanimation [15,16,17,31], puisqu'il a été montré que l'amélioration de la prise en charge de la douleur par des outils précis était associée à un meilleur pronostic pour ces patients [9,10,11,78].

Les différentes études ayant utilisé le score BPS comme méthode d'évaluation de la douleur, dans des services de soins intensifs médicaux et chirurgicaux, ont montré que la mise en place de protocoles pluridisciplinaires (médicaux et paramédicaux) d'évaluation et de traitement de la douleur était bénéfique au patient. Ces bénéfices vont d'une durée de ventilation mécanique réduite [10,78], à un taux réduit d'infections nosocomiales [10], en passant par une diminution de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, mais aussi à une réduction de la mortalité à 30 jours [78].

Ces études suggèrent qu'une protocolisation de l'évaluation et de la prise en charge de la douleur puisse améliorer l'adéquation entre les besoins et l'administration d'analgésiques.

La prise en charge de la douleur en réanimation reste un objectif prioritaire ; il est primordial de déterminer l'outil le plus fiable et reproductible pour évaluer la douleur avant d'instaurer au sein de l'équipe un protocole d'analgésie [17]. Idéalement, cet outil ferait l'objet d'un consensus au sein de l'équipe, aussi bien médicale que paramédicale, mais la nature subjective de ces échelles d'évaluation rend difficile son obtention.

Dans les services de réanimation où de nombreux soignants travaillent ensemble auprès des mêmes patients, le biais de subjectivité rencontré par les échelles comportementales pourrait être contourné par l'utilisation de méthodes électro physiologiques d'évaluation de la douleur.

Certaines mesures électro physiologiques telles que la vidéopupillométrie ont montré qu'elles étaient plus efficaces pour la détection de stimulations douloureuses que les échelles comportementales, comme en post-opératoire de chirurgie cardiaque [33]. Cependant, on trouve des études discordantes dans la littérature à propos de la capacité de la vidéopupillométrie à détecter la douleur chez des patients de réanimation, comme le prouve une étude de 2012 dans laquelle au cours d'une broncho-aspiration, le diamètre pupillaire reste stable alors que les paramètres comportementaux varient [79].

Contrairement à la vidéopupillométrie, l'ANI permettrait un monitoring continu de la douleur.

Dans notre étude, l'ANI arrive à détecter la survenue d'un évènement douloureux standardisé, tel que le change. Ce résultat confirme des résultats similaires obtenus en anesthésie lors d'une stimulation douloureuse (stimulation tétranique) ou de l'introduction d'un masque laryngé avec une chute significative de la valeur d'ANI [70].

Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence de corrélation entre l'ANI avant la procédure douloureuse et le score BPS au moment du change ; l'ANI n'a pas permis de prédire l'apparition d'une douleur lors du soin chez un patient qui n'en présentait pas à l'état de repos.

En outre, notre étude évaluant l'ANI en réanimation n'a pas trouvé de corrélation statistiquement significative entre le score BPS et l'ANI aux différents temps. Ceci peut être expliqué par un relatif manque d'effectif, mais aussi par le comportement de certains patients durant l'analyse. En effet, nous observons sur les 3 patients ayant eu un BPS à 8 durant le change que la moyenne de l'ANI instantané à T1 est de 54,00 (min 27,00 ; max 87,00), contre 36,71 (min 19,00 ; max 71,00) pour les patients avec un BPS à 7, et 32,33 (min 21,00 ; max 41,00) pour ceux avec un BPS à 9. Cet éclatement des valeurs, eu égard au nombre limité des patients, pourrait expliquer l'absence de corrélation statistiquement significative. Le patient ayant la plus mauvaise corrélation entre BPS (8) et ANI (87), était une jeune femme cérébralisée (figure 15), avec lésion du rachis thoracique associée (non évaluée avant sédation) et d'autres fractures périphériques, en cours de désédation sous ventilation assistée contrôlée, n'ayant pas bénéficié d'un bolus d'analgésie préventif et simplement analgésiée par acupan et droleptan. Une explication possible de cette mauvaise corrélation est la présence d'une lésion rachidienne, potentiellement médullaire, pouvant largement impacter le système nerveux autonome. En effet, le système nerveux autonome, par le biais des systèmes orthosympathique

et parasympathique, régule finement la fréquence cardiaque, la ventilation et leur adaptation à l'environnement. Les contingents viscéraux du système nerveux autonome à visée cardiaque et pulmonaire sont en partie situés dans la corne inter-médio-latérale de la moelle épinière (de C8 à L2), aussi bien pour les voies afférentes orthosympathique et parasympathique qu'efférente sympathique (la voie efférente parasympathique à visée cardiaque et pulmonaire est issue du tronc cérébral et ne fait pas de relais dans la moelle épinière). Cet aspect sera à préciser par des études complémentaires ; une des forces supposée de l'ANI étant de pouvoir s'affranchir des mouvements pour évaluer la douleur, chez des patients paralysés par exemple.

Deux études publiées dans la littérature montrent des résultats proches de ceux que nous avons obtenus. Ledowski et al. montrent une absence de relation linéaire franche entre une échelle d'évaluation (EVN) et l'ANI en post opératoire d'une chirurgie non urgente ; même si l'étude publiée souffre de biais méthodologiques importants, notamment le relevé de l'ENV au même moment que l'ANI alors que l'ANI est une moyenne glissante sur au moins 64 secondes (ANI instantané) [63]. Dans PLoS ONE, Broucqsault-Dédrie et al. publient une étude rigoureuse au design similaire à la nôtre, dont l'objectif est de déterminer la capacité de l'ANI à détecter la douleur chez des patients sous ventilation mécanique et sédation profonde [73]. Les auteurs, pourtant pionniers dans la recherche et le développement de l'ANI, ne trouvent pas de lien statistique entre l'ANI et le BPS durant la phase de stimulation douloureuse (un change), alors que l'ANI arrive à détecter l'apparition d'une douleur.

Plusieurs études ont néanmoins trouvé un lien statistique entre l'ANI et une échelle d'évaluation de la douleur. Boselli et al. ont montré, dans deux études distinctes mais méthodologiquement proches, la capacité de l'ANI à mettre en évidence une douleur post-opératoire avec une échelle numérique simple (ENV) > 3 pour un seuil d'ANI < 57 chez des patients en état d'exprimer leur douleur, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 76% et 73% [62]. Ils montrent aussi la capacité de l'ANI à prédire l'apparition d'une douleur post opératoire (EVN > 3) par une analyse ANI juste avant l'extubation et le réveil du patient (ASC=0,89, sensibilité=86%, spécificité=86% au seuil d'ANI < 50) [80]. Ces différences de performance de l'ANI peuvent en partie être expliquées par des facteurs modifiants qui apparaissent au cours du réveil mais absents au cours de l'anesthésie générale, comme la fluctuation de la conscience, l'agitation du patient, les stimuli sonores ou encore l'anxiété [81,82].

En effet, le stress (dont le stress douloureux), comme l'anxiété ou la peur sont responsables de modifications de l'HRV [81,82]. De fait, une des limites de l'ANI est qu'il mesure aussi de façon indirecte l'état de stress. En 2016, Jess et al. montrent que chez 20 volontaires sains, les valeurs d'ANI diminuent de façon significative suite à différents stimuli nociceptifs, dont des stimulations placebo, mais aussi lors de l'information d'une stimulation douloureuse sans réelle stimulation [83]. Une étude similaire menée par De Jonckheere et al. montre que les valeurs d'ANI baissent transitoirement avant de revenir à la normale lors d'un stimulus émotionnel négatif chez l'homme (aucune stimulation nociceptive) [82].

Dans notre étude, le RASS médian est de -3,0, rendant possible la perception d'un inconfort et pouvant biaiser la mesure de l'ANI. En effet, que les patients soient ou non douloureux à T1, l'ANI diminue de façon significative entre T0 et T1 (figure 12). La chute de l'ANI lors du change n'est donc pas expliquée par la douleur, telle que définie par le BPS, chez 21 patients. Ces propos sont corroborés par la figure 15, faisant clairement apparaître une modification franche de l'ANI instantané dès la moindre modification du score BPS ( $\geq 4$ ), même si il ne s'agit pas forcément d'une douleur.

Bien que notre étude ne retrouve pas de différence statistique entre les patients en ventilation spontanée et ceux sous ventilation mécanique, il est possible que l'inversion du régime de pression intra-thoracique induite par la ventilation mécanique et son effet sur les *stretch* récepteurs bronchiques puissent perturber l'arythmie sinusale respiratoire et par conséquent, l'ANI. Des études ont montré que l'arythmie sinusale respiratoire n'était pas contrôlée par des *stretch* récepteurs bronchiques mais aussi influencée par l'activité de centres respiratoires bulbaires [84]. Pumplra et al. n'ont pas mis en évidence d'inversion franche de l'arythmie sinusale respiratoire (ralentissement de la fréquence cardiaque à l'inspiration) lors de la mise sous ventilation mécanique. Une importante variabilité inter mais aussi intra-individuelle dans les résultats suggère un effet supérieur des centres bulbaires par rapport à un effet mécanique pur [85].

En pratique courante, l'évaluation de la douleur est plutôt réalisée par l'équipe paramédicale, mais en raison du grand nombre d'infirmiers travaillant dans les unités, de leur expérience variable et de leur formation inégale, l'évaluation du score BPS a été réalisée dans cette étude par un seul examinateur, membre de l'équipe médicale, pour l'ensemble des patients inclus. Cela nous a permis d'avoir une évaluation comparable. Cependant, il s'agit du même exami-

nateur qui a relevé le score BPS et les valeurs d'ANI et constantes physiologiques. Cela peut possiblement constituer un léger biais d'observation.

De plus, il n'a pas été possible, pour des raisons de disponibilité, d'inclure consécutivement tous les patients répondant aux critères d'inclusion. Nos patients ont été sélectionnés, c'est-à-dire qu'ils étaient admis dans l'étude uniquement si les critères d'inclusion et de non-exclusion étaient respectés, expliquant le taux nul de patients exclus et l'absence de flow-chart. Pour autant, les patients n'ont pas été choisis ; lors de la disponibilité des équipes et de l'examineur, l'ensemble des patients répondant aux critères de notre étude ont été inclus.

Le nombre de patients inclus dans l'étude peut être considéré comme assez faible. Il n'a pas été possible de réaliser un calcul d'effectif en amont de l'étude. En effet, il n'existait pas dans la littérature au moment de la rédaction du protocole, d'études nous indiquant le pourcentage de patients douloureux après un change en réanimation polyvalente. De plus, aucune étude « référence » sur l'ANI en réanimation n'avait été publiée ; nous ne pouvions donc pas déterminer ou utiliser un écart type connu d'ANI chez les patients non douloureux et chez les patients douloureux.

Nous aurions pu arbitrairement choisir un écart espéré entre les patients douloureux et les patients non douloureux ; nous avons fait le choix d'analyser les résultats sans calcul d'effectif ; l'étude pourrait être poursuivie en cas de puissance statistique insuffisante.

Deux des études de Boselli et al. auraient pu nous orienter afin de nous aider à choisir un seuil d'ANI si elles avaient été réalisées en réanimation. En effet, les auteurs retrouvent des seuils de douleur de 57 pour les patients en salle de réveil [62] et de 50 pour les patients toujours sous anesthésie générale [80].

Dans deux études plus récentes menées en réanimation, présentées lors du congrès de la SFAR 2017, les auteurs obtiennent des résultats assez similaires aux nôtres. Avec une cohorte plus importante (110 patients et 969 mesures dans une population de réanimation chirurgicale homogène), Chanques et al. mettent en évidence une corrélation entre l'ANI instantané et le BPS [86]. Avec un seuil d'ANI de 42, ces auteurs trouvent que l'ANI est capable de prédire une douleur cliniquement observable avec une spécificité de 78% et une sensibilité de 61% (Aire sous la courbe ASC 0,73). Une étude réalisée à Angers, par Bernard et al., selon le même schéma d'étude que le nôtre et posant les mêmes questions, trouve des résultats plus tranchés que les nôtres [87]. L'analyse des 96 changes réalisés sur les 20 patients inclus leur permet de déterminer deux seuils d'ANI de 54 (patients communicants) et 45 (patients non

communicants) pour objectiver la douleur lors du change, avec des ASC respectivement de 0,82 et 0,77. De plus, les auteurs trouvent un caractère prédictif à l'ANI, résultat que nous n'avons pas reproduit, puisqu'ils notent que l'ANI de repos permet de prédire la survenue de douleur durant le change avec des ASC de 0,90 (patients communicants) et 0,66 (patients non communicants) pour des seuils d'ANI respectifs de 71 (sensibilité 75%, spécificité 100%) et de 63 (sensibilité 73%, spécificité 60%).

Dans les deux études ci-dessus, contrairement à la nôtre, plusieurs mesures par patient ont été analysées. Cela peut constituer un biais dans la mesure où des patients très réactifs en terme de baisse d'ANI ont pu être analysés plusieurs fois, alors que les patients moins « répondeurs » n'ont été analysés qu'une seule fois. Cela pourrait expliquer en partie la mise en évidence d'une corrélation entre ANI et BPS.

Sur les quatre études ayant déterminé un seuil d'ANI capable de détecter une douleur (aussi bien au bloc opératoire qu'en réanimation), les seuils retenus sont tous différents, de 50 et 57 au bloc opératoire, et de 42, 45 (patients communicants) et 54 (patients non communicants) en réanimation. Ces résultats différents laissent à penser que l'ANI est un monitoring capable de détecter la douleur chez le patient de réanimation, mais que des études à plus large effectif seront maintenant nécessaires pour fixer un seuil unique et lisser les différences de résultats entre différentes catégories de patients.

Nous avons pu tester, a posteriori, un seuil d'ANI, qui pourrait permettre de détecter un patient douloureux. Le seuil d'ANI instantané testé (45) grâce aux résultats de notre étude n'est malheureusement pas satisfaisant en termes de valeur prédictive positive et de spécificité. L'examen des faux négatifs met en évidence que la morphine est un facteur confondant. Ce résultat n'est pas retrouvé pour le sufentanil. Ce résultat pourrait s'avérer être le fruit du hasard après multiplication des analyses, mais pourrait aussi s'expliquer par une possible réduction par la morphine de l'HRV. Pourtant ce résultat ne coïncide pas avec une publication concernant les facteurs modifiant l'HRV. Dans une étude au bloc opératoire publiée en 1996 [88], l'HRV (étudié par analyse spectrale) diminuait lors d'une augmentation du poids du patient, de l'âge, de la complexité de l'intervention, de l'utilisation pré opératoire de bêtabloquants et d'antagonisation de curares ; sans incidence de la ventilation sur ces modifications. L'HRV n'était pas influencé par l'utilisation de morphine.

A la lumière des résultats de notre étude, nous avons réalisé a posteriori un calcul d'effectif en vue de la poursuite de cette étude. En admettant un écart d'ANI de 10 points entre les patients

douloureux et les non douloureux, un risque alpha à 0,05 et une puissance de 0,80, il faudrait 105 patients pour potentiellement mettre en évidence une relation statistiquement significative entre l'ANI et le BPS.

Alors que la plupart des études ou résumés en cours de soumission ont étudié l'ANI comparativement au BPS chez des populations de patients homogènes (réanimation digestive, patient intubé non curarisé), notre étude a concerné une variété de patients intéressante, car représentative de la pratique clinique courante. En effet, nous avons inclus des patients adultes, aussi bien pour des étiologies médicales aussi bien que chirurgicales ou traumatologiques. Certains de nos patients étaient confus, d'autres non communicants en ventilation spontanée ou sous ventilation mécanique ; il nous paraissait pertinent d'évaluer le monitoring de l'ANI chez un ensemble de patients de réanimation incapables d'exprimer de façon adaptée leur douleur. Un nouvel outil de monitoring ne peut trouver sa place dans la pratique clinique quotidienne que si son spectre d'utilisation en termes de pathologies est large, s'il est pratique et si la population de patients ciblés est large.

## **Conclusion**

Notre étude, pensée pour tester le caractère prédictif de l'ANI, n'a pas trouvé de valeur seuil d'ANI permettant de prédire l'apparition d'une douleur lors d'un soin courant de réanimation chez des patients qui au repos semblent confortables.

Dans notre population de patients de réanimation polyvalente, il existe une modification significative du BPS et de l'ANI (moyen ou instantané) lors d'une douleur standardisée. Cependant, ces deux paramètres ne sont pas statistiquement corrélés. La présence de patients neuro-lésés, avec possible dysrégulation du système nerveux autonome, pourrait en partie expliquer cette absence de résultat. Une étude avec des effectifs plus importants de patients aux pathologies variées est nécessaire pour préciser les conditions de l'utilisation de l'ANI en réanimation.

## Références bibliographiques

1. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2258–63.
2. Whipple JK, Lewis KS, Quebbeman EJ, Wolff M, Gottlieb MS, Medicus-Bringa M, et al. Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 1995 Oct;15(5):592–9.
3. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam J-J, 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 Nov;107(5):858–60.
4. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II: Critical Care Medicine. 2004 Feb;32(2):421–7.
5. Puntillo KA, White C, Morris AB, Perdue ST, Stanik-Hutt J, Thompson CL, et al. Patient's perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care*. 2001 Jul;10(4):238–51.
6. Puntillo KA, Max A, Timsit J-F, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, et al. Determinants of Procedural Pain Intensity in the Intensive Care Unit: The European Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013 Nov 21;131126070246006.
7. Gacouin A, Camus C, Le Tulzo Y, Lavoue S, Hoff J, Signouret T, et al. Assessment of peri-extubation pain by visual analogue scale in the adult intensive care unit: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2004 Jul;30(7):1340–7.
8. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Medicine*. 2009 Dec;35(12):2060–7.

9. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J. 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 Dec;111(6):1308–16.
10. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit: *Critical Care Medicine*. 2006 Jun;34(6):1691–9.
11. Robinson BRH, 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. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2008 Sep;65(3):517–26.
12. Kastrup M, von Dossow V, Seeling M, Ahlborn R, Tamarkin A, Conroy P, et al. Key Performance Indicators in Intensive Care Medicine. A Retrospective Matched Cohort Study. *Journal of International Medical Research*. 2009 Oct;37(5):1267–84.
13. Tsui SL, Law S, Fok M, Lo JR, Ho E, Yang J, et al. Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy. *Am J Surg*. 1997 Jun;173(6):472–8.
14. Association Médicale Mondiale, Manuel d’Ethique Médicale, 2ème édition, 2009.
15. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*. 2008 Jul;27(7-8):541–51.
16. 6ème Conférence de Consensus SFAR-SRLF. Mieux vivre la réanimation. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*. 2010, 29:321-330.
17. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit: *Critical Care Medicine*. 2013 Jan;41(1):263–306.

18. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) - IASP [Internet]. [cited 2017 May 18]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?Item-Number=1673>
19. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, Manworren R, Merkel S. Pain Assessment in the Patient Unable to Self-Report: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. *Pain Management Nursing*. 2011 Dec;12(4):230–50.
20. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, Jung B, de Lattre S, Carr J, et al. The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales: *Pain*. 2010 Dec; 151(3):711–21.
21. Gélinas 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 Apr;34(2):153–68.
22. Severgnini P, Pelosi P, Contino E, Serafinelli E, Novario R, Chiaranda M. Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool and Behavioral Pain Scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: prospective, observational study. *J Intensive Care*. 2016;4:68.
23. Li D, Puntillo K, Miaskowski C. A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *J Pain*. 2008 Jan;9(1):2–10.
24. Pudas-Tähkä S-M, Axelin A, Aantaa R, Lund V, Salanterä S. Pain assessment tools for unconscious or sedated intensive care patients: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2009 May; 65(5):946–56.
25. 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 Aug; 23(6):497–505.

26. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):687–95.
27. Constantin J-M, Chanques G, De Jonghe B, Sanchez P, Mantz J, Payen J-F, et al. Current use of sedation and analgesia: 218 resuscitations in France services practices survey. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010 May;29(5):339–46.
28. Benaim C, Froger J, Cazottes C, Gueben D, Porte M, Desnuelle C, et al. Use of the Faces Pain Scale by left and right hemispheric stroke patients. *Pain*. 2007 Mar;128(1-2):52–8.
29. Schnakers C, Chatelle C, Vanhauzenhuyse A, Majerus S, Ledoux D, Boly M, et al. The Nociception Coma Scale: a new tool to assess nociception in disorders of consciousness. *Pain*. 2010 Feb;148(2):215–9.
30. Chatelle C, Majerus S, Whyte J, Laureys S, Schnakers C. A sensitive scale to assess nociceptive pain in patients with disorders of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2012 Dec;83(12):1233–7.
31. Boureau F, Luu M, Héricord P. Évaluation de l'intensité de la douleur au service d'Accueil et des Urgences. *Réanimation Urgences*. 1993 Jan 1;2(3):331–5.
32. Payen J-F, Isnardon S, Lavolaine J, Bouzat P, Vinclair M, Francony G. Pupillometry in anesthesia and critical care. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Jun;31(6):e155–9.
33. 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 Sep;24(3):472.9–13.
34. De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, et al. Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearb Med Inform*. 2015 Aug 13;10(1):95–101.

35. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007 Apr;98(4):447–55.
36. Cividjian A, Martinez JY, Combourieu E, Precloux P, Beraud AM, Rochette Y, et al. Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis. *J Clin Monit Comput* 2007; 21: 91–101.
37. Lee ST, Hon EH. The fetal electrocardiogram. IV. Unusual variations in the QRS complex during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1965 Aug 15;92:1140–8.
38. Latson TW, O’Flaherty D. Effects of surgical stimulation on autonomic reflex function: assessment by changes in heart rate variability. *Br J Anaesth.* 1993 Mar;70(3):301–5.
39. Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, Antoniadis A, Busso T, Roche F, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol.* 1999 Mar;86(3):1081–91.
40. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992 Jan;85(1):164–71.
41. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6):1548–60.
42. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol.* 2007 Sep 3;120(3):289–96.
43. McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs.* 2002;62(18):2677–96.
44. Shehab A, Elnour AA, Struthers AD. A randomised, controlled, double-blind, cross-over pilot study assessing the effects of spironolactone, losartan and their combination on heart rate

variability and QT dispersion in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc J Afr.* 2008 Dec;19(6):292–6.

45. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation.* 2000 Sep 12;102(11):1239–44.

46. De Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, et al. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1999 Dec 15;150(12):1282–8.

47. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996 Dec 1;94(11):2850–5.

48. Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab.* 2000 Dec;13(6):341–6.

49. Baguley IJ, Heriseanu RE, Felmingham KL, Cameron ID. Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2006 Apr;20(4):437–44.

50. Freitas J, Puig J, Rocha AP, Lago P, Teixeira J, Carvalho MJ, et al. Heart rate variability in brain death. *Clin Auton Res.* 1996 Jun;6(3):141–6.

51. Baillard C, Vivien B, Mansier P, Mangin L, Jasson S, Riou B, et al. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med.* 2002 Feb;30(2):306–10.

52. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:4303–6.

53. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci*. 2009 May 11;147(1-2):91–6.
54. Sesay M, Vignes JR, Stöckle M, Mehsen M, Boulard G, Maurette P. Spectral analysis of the ECG R-R interval permits early detection of vagal responses to neurosurgical stimuli. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003 May;22(5):421–4.
55. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985 Jan; 248(12):151–3.
56. Houle MS, Billman GE. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol*. 1999 Jan;276(1 Pt 2):H215–23.
57. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986 Aug;59(2):178–93.
58. Robbe HW, Mulder LJ, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 1987 Nov;10(5): 538–43.
59. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009:1840–3.
60. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysoDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010:1194–7.

61. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, Al Moubarik M, Chazot T, Laloë PA, et al. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth.* 2012 Apr;21(2):146–51.
62. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Begou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *British Journal of Anaesthesia.* 2013 Sep 1;111(3):453–9.
63. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2013 Oct;111(4):627–9.
64. Szentl JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2015 Apr;114(4):640–5.
65. Turan G, Ar AY, Kuplay YY, Demirogluk O, Gazi M, Akgun N, et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017 Apr 11.
66. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye M-L, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth.* 2013 Feb;23(2):149–55.
67. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Mar; 81(3):288–97.

68. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain*. 2014 Dec;30(12):1084–8.
69. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. 2012 Aug;26(4):289–94.
70. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Hocker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2013 Jun 1;110(6):1024–30.
71. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index ( $\Delta$ ANI). *J Clin Monit Comput*. 2016 Dec;30(6):977–84.
72. Boselli E, Jacquet-Lagrèze M, Allaouchiche B, Bonnet-Garin J, Paquet C, Ayoub J, et al. Effects of Esmolol on Analgesia/Nociception Index (ANI) in a Porcine Model of Septic Shock. [abstract] *American Society of Anaesthesiologists*. 2014 Oct 14 : réf A4009.
73. Broucqsaault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147720.
74. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant J-Y, et al. Validation of the french translated Richmond vigilance-agitation scale. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006 Jul; 25(7):696–701.
75. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002 Nov 15;166(10):1338–44.

76. Chanques G, Nelson J, Puntillo K. Five patient symptoms that you should evaluate every day. *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41(7):1347–50.
77. Novaes MA, Aronovich A, Ferraz MB, Knobel E. Stressors in ICU: patients' evaluation. *Intensive Care Med.* 1997 Dec;23(12):1282–5.
78. 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: *Anesthesia & Analgesia.* 2010 Aug;111(2):451–63.
79. 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.
80. Boselli E, Bouvet L, Begou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste J-Y, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia.* 2014 Apr 1;112(4):715–21.
81. De jonckheere J, Logier R, Jounwaz R, Vidal R, Jeanne M. From pain to stress evaluation using Heart Rate Variability analysis: Development of an evaluation platform. 2010 [cited 2017 Aug 9]. p. 3852–5. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5627661/>
82. De Jonckheere J, Rommel D, Nandrino JL, Jeanne M, Logier R. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:3432–5.
83. 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 Feb;33(2):118–25.
84. Benchetrit G. Respiratory sinus arrhythmia and voluntary control of breathing. *Rev Mal Respir.* 2003 Dec;20(6 Pt 1):978–9.

85. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002 Jul;84(1):1–14.
86. Chanques G, Ride A, Tarri T, Prades A, Penne M, Rao G et al. L'Index analgésie-nociception (ANI) peut-il être utilisé en lieu et place des échelles comportementales de douleur (BPS) chez les patients de réanimation ? [abstract] Congrès SFAR. 2017 Sep : réf R273.
87. Bernard T, Gaillard T, Stoyanov A, Brochant A, Malateste S, Lasocki S. L'analgésie Nociception Index (ANI) peut-il prédire une douleur lors du change chez le patient de réanimation ? [abstract] Congrès SFAR. 2017 Sep : réf R274.
88. Ireland N, Meagher J, Sleight JW, Henderson JD. Heart rate variability in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1996 May;76(5):657–62.

## **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. »

**Introduction.** Il est recommandé d'utiliser des échelles comportementales comme le BPS (*Behavioral Pain Scale*) chez des patients non communicants pour évaluer la douleur en réanimation. L'ANI (*Analgesia Nociception Index*), dérivé de la variabilité de la fréquence cardiaque, pourrait objectivement mesurer la douleur en réanimation, comme cela est montré en péri-opératoire. L'objectif de l'étude est d'analyser sa capacité à prédire l'apparition d'une douleur durant un soin courant standardisé de réanimation. **Matériel et méthodes.** Etude prospective multicentrique chez des patients de réanimation polyvalente non communicants, sédatisés ou non, cérébro-lésés ou non. BPS et ANI moyen et instantané ont été relevés simultanément, à plusieurs temps : au repos (T0), pendant un soin courant stéréotypée (T1), 2 minutes (T2) puis 15 minutes après la fin du soin (T3). La douleur était définie par un BPS  $\geq 5$ . Une corrélation a été recherchée entre l'ANI à T0 et le BPS à T1 afin de détecter une douleur latente puis entre BPS et ANI aux différents temps. En cas de corrélation, une courbe ROC serait construite pour définir une valeur seuil d'ANI permettant de prédire un BPS  $\geq 5$ . Les données démographiques, physiologiques et les traitements ont été analysés. **Résultats.** 56 patients ont été inclus dans 2 centres. Il n'existe pas de corrélation entre l'ANI moyen ou instantané à T0 et le BPS à T1 ( $r^2$  à 0,0004), ni aux autres temps. Le BPS et l'ANI varient significativement entre T0 et T1, entre T1 et T2, mais pas entre T0 et T2. Un seuil d'ANI permettant de discriminer un BPS  $\geq 5$  n'est pas trouvé. **Conclusion.** Dans notre étude en réanimation polyvalente, l'ANI n'a pas pu prédire l'apparition d'une douleur. L'ANI et le BPS varient significativement lors d'une douleur standardisée, mais les variations mesurées ne sont pas corrélées. La présence de patients cérébro-lésés, avec possible dysrégulation du système nerveux autonome, pourrait expliquer cette absence de corrélation.

## PAIN PREDICTION CAPACITY OF ANI (ANALGESIA NOCICEPTION INDEX) IN ICU PATIENTS

**Background:** Painful acts are frequent in intensive care unit (ICU). In order to identify and prevent them, the use of behavioral scales such as BPS is recommended in non communicating patients. ANI, an index issued from heart rate variability, could be an objective way to measure pain in ICU as shown in the perioperative period. **Objective:** The main objective of our study is to analyze the pain prediction capacity of ANI during a standardized nurse in ICU. **Design:** Multi-center prospective study on communicants or not polyvalent ICU patients, sedated (RASS between -4 and 1), either brain-injured or not. BPS was simultaneously recorded with instant and mean ANI, at several times - at rest (T0), during a stereotyped pain (current nurse) (T1), 2 minutes after nurse ending (T2) and 15 minutes after nurse ending (T3). Pain was defined by BPS  $\geq 5$ . A correlation between BPS and ANI was searched at all times, and between T0 ANI and T1 BPS, in order to detect a latent pain. If a correlation was found, a ROC curve was considered to define an ANI threshold able to predict BPS  $\geq 5$ . Demographic data and physiological parameters as well as treatments which could impact heart rate variability were collected and analyzed. **Results:** 56 patients were included in 2 centers. Statistically significant variations of ANI and BPS exist between T0 and T1, T1 and T2, but not between T0 and T2. No correlation was found between instant or mean T0 ANI and T1 BPS ( $r^2$  of 0,0004). No correlation was found between mean or instant T0 ANI and BPS at any time. An ANI threshold determination for BPS  $\geq 5$  was not possible. **Conclusion:** In our study of polyvalent ICUs, ANI was not able to predict pain occurrence. However, there exist significant modifications of ANI and BPS during a standardized pain, although the two are not correlated. The presence of brain-injured patients, possibly facing an autonomic nervous system dysregulation, could explain the lack of correlation.

## ANESTHESIE REANIMATION

**Mots clés :** ANI - Analgesia Nociception Index - Douleur - BPS - Réanimation - Cérébro-lésé

**Service d'Anesthésie Réanimation I - Réanimation Traumatologique et Chirurgicale - CHU Bordeaux**