



HAL
open science

Pain assessment in paralyzed critically ill patients treated by neuromuscular blocking agents: an urgent exploratory study in the context of the Covid-19 pandemic

Jules Voeltzel

► **To cite this version:**

Jules Voeltzel. Pain assessment in paralyzed critically ill patients treated by neuromuscular blocking agents: an urgent exploratory study in the context of the Covid-19 pandemic. Human health and pathology. 2020. dumas-03181519

HAL Id: dumas-03181519

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03181519v1>

Submitted on 25 Mar 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jules VOELTZEL

le 18 Septembre 2020

**Evaluation de la validité de l'Analgesia/Nociception Index pour l'évaluation
de la douleur lors de soins courants chez les patients curarisés en
réanimation**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Samir JABER

Asseseurs : Monsieur le Professeur Gérald CHANQUES
Monsieur le Professeur Christophe DADURE
Monsieur le Professeur Philippe CUVILLON

Membre invité : Monsieur le Professeur Pierre François PERRIGAULT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIoT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale



HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérard	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie



TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile



KOUYOUMDJIAN Pascal

Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence

Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin

Oto-rhino-laryngologie

LE QUINTREC DONNETTE Moglie

Néphrologie

LETOUZEY Vincent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LONJON Nicolas

Neurochirurgie

LOPEZ CASTROMAN Jorge

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric

Rhumatologie

MAURY Philippe

Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid

Radiologie et imagerie médicale

MORANNE Olivier

Néphrologie

MURA Thibault

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NAGOT Nicolas

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

PANARO Fabrizio

Chirurgie viscérale et digestive

PARIS Françoise

Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc

Cardiologie

PELLESTOR Franck

Histologie, embryologie et cytogénétique

PEREZ MARTIN Antonia

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

POUDEROUX Philippe

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie

Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François

Pédiatrie

ROGER Pascal

Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François

Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François

Cardiologie

SEBBANE Mustapha

Médecine d'urgence

SIRVENT Nicolas

Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme

Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRES-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kevin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric

Pédiatrie

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;
addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au président du jury, le Professeur Samir JABER
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury pour ce jour important.

A mon directeur de thèse, le Professeur Gerald CHANQUES
Merci d'avoir dirigé ce travail et de m'avoir fait confiance pour le mener à bien.
Ce fut un plaisir de travailler avec vous pour cette thèse comme en réanimation.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Au Professeur Christophe DADURE
Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury.
Merci de la confiance que vous me portez en me prenant comme assistant dans votre unité.

Au Professeur Philippe CUVILLON,
Je suis très heureux que vous fassiez parti de mon jury de thèse.
J'ai eu le plaisir de découvrir l'anesthésie à Nîmes à vos côtés pour ne plus m'en détourner.
Merci pour votre accessibilité, votre bienveillance et votre jovialité.
Et merci pour la fête à La Calmette !

Au Professeur Pierre-François PERRIGAULT,
Merci pour ces discussions éthiques en réanimation.
Merci de m'avoir permis de participer au congrès Infectioforme qui nous laissera de superbes souvenirs.
Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury.

Aux autres personnes qui ont contribué à cette thèse

A Océane GARNIER,
Merci de m'avoir adopté comme apprenti chercheur à tes côtés.
Merci pour ton investissement, ta rigueur, ta franchise. Sans toi cette thèse n'aurait pas lieu aujourd'hui.
Bravo pour ta promotion bien méritée.

Au Professeur Nicolas MOLINARI,
Merci pour votre aide très précieuse pour les statistiques de cette thèse.

A ceux qui ont participé à ma formation

Lors de notre parcours en anesthésie-réanimation, nous avons la chance d'apprendre notre spécialité auprès de nombreux praticiens, tous différents mais très souvent positivement impliqués dans notre formation.

A tous les anesthésiste-réanimateurs et réanimateurs médicaux qui m'ont formé, merci de m'avoir accompagné et transmis le goût de cette médecine à la fois exigeante, passionnante et personnalisable. Aux IADE qui nous accueillis d'abord comme bébés anesthésistes pour nous apprendre beaucoup avant d'apprendre à nous faire confiance comme MAR.

A Thomas PAMBET, anesthésiste passionné qui en seulement trois jours m'a convaincu de choisir cette fabuleuse spécialité.

Aux anesthésistes, IADE, infirmiers et a tout le personnel du **bloc de la clinique Kennedy** qui m'ont fait un accueil sur mesure pour mon premier semestre.
Un remerciement tous particulier à **MA CHERIE Lulu** qui m'a appris à perfuser. Tu as illuminé mes journées à la clinique. Sans toi ce premier semestre n'aurait pas eu la saveur que j'en garde. Je vous veux dans mon équipe (un jour peut-être) !

A Thomas PAMBET, anesthésiste passionné qui en seulement trois jours m'a convaincu de choisir cette fabuleuse spécialité.

A Gérard BONNADA, qui dès mon deuxième semestre a su me challenger en faisant de l'anesthésie à l'ancienne sans scope ou m'a fait croire que j'étais seul à l'induction tout en se cachant dans un coin de la salle. Tu m'as beaucoup appris, merci !

A la réa de Perpignan,
Ce semestre est probablement celui où je me suis le plus senti comme faisant partie d'une équipe, le concept de la soirée d'accueil y est peut-être pour quelque chose... les moments difficiles que nous avons partagé aussi.
Je me dois de remercier avant toute chose **l'équipe paramed** qui a su accueillir les 5 petits mecs que nous étions à bras ouverts (vous êtes tellement que je ne peux donner de noms sans en oublier).
Merci à **Adeline** et **Marion** qui mettent à mal la sale réputation que peuvent avoir les cadres et secrétaires de l'hôpital public. Vous êtes des amours !
Merci à **Franck** pour tes conseils viticoles.
Philippe pour ces fameux « putaing 12h15 on va maaaangé les branlos » mais aussi pour le mythique « c'est le cœur ».
Laure-Anne pour les danses sur les tables, pour le mariage, pour ton accueil, tous simplement parce qu'on est devenu amis.
Florence pour ton humour caustique et tes fous rires sarcastiques.
Collen pour tes jeux de mots et pour m'avoir appris à pister le PAFI de la chambre X.
Pierre Guy pour tes siestes impromptues.
Coli pour l'ouverture des huitres en réa.
Olivier Barbot pour ta bienveillance et le meilleur déguisement de loup-garou.
Olivier DM pour ton engagement médical à toute épreuve et merci surtout parce que grâce à toi il y aura toujours nos têtes de Dalton à Perpignan !
Aziz pour ta gentillesse et pour m'avoir arraché des griffes de la police perpignanaise !!

Aux équipes du DAR B avec qui j'ai beaucoup appris sans être capable de diminuer ma consommation d'alcool pour autant.

Aux équipes du DAR C avec qui j'ai passé de très bons moments.
Un merci particulier à **Kevin** qui a su voir le réanimateur qui est en moi.

Aux équipes de la mater du CHU de Montpellier où j'ai passé un super semestre d'autonomisation !!

Merci aux sages-femmes pour votre accueil, votre réputation de harpie est surfaite !

Merci aux IADE qui nous ont bichonnés, et particulièrement au duo de fêtardes.

Merci aux anesth qui m'ont fait confiance et qui m'accueillent comme assistant dans l'équipe.
A très vite.

A l'équipe du Millénaire qui à défaut de me faire flasher sur la chirurgie cardiaque m'aura donné envie de travailler dans une équipe comme la leur ! La solidarité et la bonne humeur qui règnent dans votre équipe... la vérité ça fait plaisir !

A mes couploques,

Lulu pour avoir partagé avec moi la position de challenger dans la préparation à l'ECN, pour ces footings à Neuvic, pour la confiance que tu as dans mes portés, parce que tu aimes toujours mes petits plats, merci.

Ludo pour les sessions de ski de descente, de rando, pour la découverte du kite, pour avoir laissé Laura gagner en 2016, pour ton camion X fois, pour ta patience, ton aide lors des révisions, pour ta générosité, pour être venu avec moi à Montpellier, pour ces folles soirées, pour tes potes plus fous que ces dites soirées, pour ta franchise, pour ta simplicité, pour m'avoir transmis non pas la maladie mais la fièvre acheteuse, pour tous ces moments qu'il nous reste ensemble, parce que tu es mon pote, parce que je suis jaloux quand tu fais du vélo avec Martin, parce que tu verras grandir mes gosses ... Je t'aime frère.

Marion,

Avant tout pour ces sessions, cette motivation à toute épreuve, pour tes doutes quand je dis avoir sauté à 15mètres, pour les séances de Sissy (et oui moi aussi, sisi la famille), pour les bon vins, parce que tu parles aussi fort que moi, pour avoir accepté ma nudité, pour ses souvenirs tous les 4, pour les trip kite qui nous attendent encore et encore.

Thomas,

Pour ta Jacks, pour tous tes rires, pour le confinement pas si chiant entre autres grâce à Mario kart, pour les câlins, parce que c'est toi le préposé aux Ti punch, pour les Peaky Blinders ensemble, pour ces bières en matant les meufs sur le balcon.

A mes co-internes d'anesthésie-réanimation

A **Ludo** (allez une deuxième couche) je pense que je peux parler pour nous deux quand je dis qu'on a rencontré des frères d'armes.

A **Nacim**, la coqueluche des infirmières, quel talent. Mec tu sais ce que je pense de toi, je te l'ai déjà dit mais je ne peux me résoudre à l'écrire, je ne prendrai pas le risque de rendre jalouse **Esra** la guerrière.

A **Dubois**, le zikos, le charmeur de ses dames, le perché, le romantique, la crème. Un double merci pour ton amitié et ton aide comme réalisateur.

A **Jordi**, non je ne me suis pas trompé de catégorie ce semestre tu étais comme nous apprenti réanimateur, tu as été une machine, je te cite souvent en exemple comme l'urgentiste ayant su

s'investir à fond dans son stage de réa et c'est une des raisons pour laquelle je sais que tu vas être un urgentiste au top ! Et n'oublie pas la leçon : « Faut la baiser Jordi !! »

A **Matteo** le parpaing et un vrai bon copain. Merci pour cette semaine de surf au milieu de ma préparation de thèse.

A **Lorrain** la flèche velue, pour tous ses moments partagés à la plage, en footing, à table. Merci de m'avoir présenté ta sœur.

A **Marc** le bourrin parce que tu as le record de kites cassés.

A **Geoffray** le taureau nîmois, merci pour les souvenirs inoubliables de la fameuse fête à la Calmette, les vaches, l'abrivado, les pastagas et le bar dansant !!

A **Martin la compet'** pour ces petites victoires que j'ai pu t'arracher par sournoiserie, pour ces belles défaites à la loyale aussi. (Tkt c'était une blague, je ne suis pas vraiment jaloux).

A **Soulard** merci d'avoir été mon petit interne, pas si mal tes péri, tkt ça va le faire !

A **Martinière** merci pour le théâtre d'impro, je m'y suis éclaté.

A **Blandine**, merci pour ces randos à ski +++

A **Picco**, pour tes conseils et ta bienveillance.

A **Scott**, merci pour ces rigolades à la mat entre deux César ! A d'autres retrouvailles sur les spoooooot.

Alex, grâce à toi j'ai appris à casser les côtes du mauvais côté de la vie ! Merci de ta visite à Montpellier et pour ces moments autour d'une(de) bière(s).

Clément, merci pour ce semestre au millénaire, ces poses déjeunés à déconner et surtout ces pti' cookies ! Un grand merci à **Jenifer** pour l'aide précieuse que tu nous as apporté pour l'appartement ++

Aux internes rencontrés pendant l'internat,

Hugo Bonnefille, parce qu'aucun blanbec ne porte si bien la jacks

Olivia, merci d'être cette fille si pétillante, et sans prise de tête pour une psy 😊

Pénélope, parce que j'admire la femme affirmée, forte, et vraie que tu es

Ugo, parce que tu es un pauvre type et que à côté de toi j'ai l'air cool ... gnéééé. Pour ton humour cinglant et pour avoir fait rentrer « gnéééé » dans le dico !

Gnéééé : Onomatopée masculine qui signifie que c'était méchant mais que c'était juste une blague

Chirine, parce que tu nous as beaucoup aidé, représenté et que tu n'as pas été assez remerciée.

Ludo Aubin parce qu'avant d'être le roi de Tinder, tu es prince de la punch-line.

Manon et Quentin, parce que vous êtes beaux, parce que vous êtes doux, parce que vous êtes vous, des bisous.

Bastien, parce que tu es une crème mec.

Caro et Gaby, parce que vous m'avez donné envie de reprendre un chien, parce que les barbeuk chez vous partent en couille.

Fillias, Pour ces soirées avec DJ gratos !

Jerem parce que si il n'y en avait pas qu'1 comme toi il en faudrait 50 de plus... (petit calcul niveau primaire), parce que tu as raccroché ton téléphone et qu'en vrai ça fait plaisir, parce que tu es un artiste, parce que tu es un frère frère, parce que la sardine elle a mangé Calimero.

Lucas, parce que tu as été une sacrée motivation sur l'eau, parce que qu'on veut toujours aller plus haut.

Bideau, parce que tu es un sacré bout de nana, parce qu'on peut compter sur toi et ta joie, parce que tu m'emmèneras sur ton bateau avec super **Greg** !

Quentin Samaran, qu'aurais-je fait d'elle sans toi ????? Merci d'avoir sauvé ma femme.

Séverin, merci pour ces petites soirées karaoké inattendues, et ces petites cigarettes partagées.

Antony, merci pour la rencontre de ces petits culs au petit dej, pour les soirées avec mes parents, et pour la soirée qui nous attend ce soir.

Arthur De Sevin, merci d'être toujours chaud pour une bière, d'être toujours chaud tout court d'ailleurs !

Les gars merci de m'accepter sous vos couleurs une fois par an, quelle fierté !

Antonin, merci pour château Perché, merci pour les calanques et ces souvenirs de rebelles.

Carole, merci pour ce rire éclatant, ces soirées à base de pouloulou et merci de m'avoir présenté mon super coach surf !! (merci à toi Miky de rendre carole si heureuse... BARELS)

Chloé la chicoteuse, merci pour ces grands délires au château comme ailleurs.

Mes potos d'externat,

Valentin « le mec bien », parce que si j'avais une petite sœur je te la présenterais. Alors les girls prenez un ticket ou plutôt ruez-vous dessus ça c'est un morceau qui ne restera pas invendu.

Victor Gosselet, parce qu'on a passé cette PACES ensemble, parce que tes pétages de câble m'ont aidés à garder le smile, pour toutes ces soirées, ces déconnes d'externat, parce qu'on s'est aussi fait la D4 ensemble, parce que sous tes airs de badboy tu es un agneau, parce qu'on avait jamais une progression aussi fulgurante à Dakhla. On ne se voit vraiment pas assez.

Clément et Marion, parce qu'en écrivant ces lignes il m'est difficile de dire à quel point chacun de vous deux est une pièce importante de ma vie. Parce que Marion j'ai comme retrouvé une sœur avec toi, qu'on se retrouve comme si on ne se quittait pas, parce que tu es franche, drôle, tendre et que si j'accouche, c'est toi que je veux!

Clément pour ces rhums arrangés à pas cher, pour ces bouffes, ces folles soirées, pour ces aventures de jardinage, pour ce « fouillez-moi bien les parties génitales », pour ces aventures : le méchoui, le préferium, pour la rencontre avec Adolf, mais surtout par ce que tu as trouvé la force de me pardonner la perte de ta dreads mais pas que !!! Je vous aime.

Gauthier Husson, pour les squats à ton appart, les chill devant Spion et par ce que c'est toi qui fais les plus longs.

Charline Sortez, avant tout pour la femme que tu es, aussi pour la MAR que tu seras. Merci pour les éclats de rire. Merci pour ces semaines à Tignes, ces bouffes au chalet et pour le forfait sans virage.

Mathilde et Mathilde, parce que Mathieu voulait aller à la soirée de Mathilde où il y aurait aussi une certaine Mathilde et que j'y ai rencontré Laura.

Mathieu, merci pour cette soirée comme pour les autres.

Aurore, parce que tu n'as pas peur de dire quand je suis lourd, par ce que tu nous présentes plein de mecs chouettes ... ha merde ça par exemple, c'est pas fin ??? ha ok désolé.

Jacques Rouanet, merci pour le WEI, pour santé'Atre, pour m'avoir permis de me produire sur les planches devant mes parents, et qu'ils en soient fiers.

A mes amis moldus,

Simon, pour m'avoir prêté ta place de petit dernier de la famille Commeau. Pour m'avoir donné envie de grandir vite, pour ces souvenirs au ski et pour nos retrouvailles parisiennes. Et **Anne, Dominique** merci d'avoir toujours une place pour moi si j'en ai besoin.

Eddy, pour ces souvenirs de St-Denis à Rhuis, entre les nuits blanches Dofus, les bombes à eau du 10ème et les mecs à calmer à la sortie du collège. Parce que tu es mon deuxième petit frère.

Kzey, merci d'être venu squatter ce nouvel an avec Eddy, parce que tu es devenu un ami, parce que tu es un caméléon, parce que tu vas être un pur journaliste #voiederadio

Anthony Lelong, pour cette rencontre si évidente en fond de classe, pour t'être fait virer d'Allemand autant que moi, parce qu'on est parti en même temps mais qu'on a continué, par ce que tu ouvres large la voie des bébés (x2) et que ça fait moins peur.

Julia, pour ces années de complicité.

Guerric, par ce que tu m'as emmené au championnat de France de volley, parce que tu fais partie de la team Hermanville, parce qu'on ne s'est plus quitté, parce que tu m'as présenté ta maman rien de chelou calmez-vous les gens)

Dr Heynen Christine, merci de l'aide que tu as pu m'apporter lorsque j'étais en difficulté, si je suis docteur aujourd'hui, tu y es pour quelque chose. Tu n'es évidemment pas moldu mais je ne voulais pas t'éloigner de Guerric.

Victor Greze, parce que tu nous as fait perdre les championnats de France, parce qu'on a fait Stay'la plus d'une fois chez ta maman (Stop aux esprits tordus), parce que je suis ami avec l'ami du Pape, parce que tu essaies de rendre notre monde meilleur.

Alex All, because I met you by hitch hiking and we become friends so fastly, because I improved my English with you, steel a lot of works.

Jesus, parce que tu as séduit mes parents avant moi, parce que tu as une sacrée descente, parce qu'une semaine dans ta famille c'était juste dingue, parce qu'on a encore des sacrées bouffes devant nous.

Victor Rouanet, par ce que j'ai kiffé cette colloc', par ce qu'on avait un jukebox, parce qu'on a su festoyer, parce que je ne suis pas allé à mes partiels grâce à vous.

Sergio, né à quelques heures d'écart, à 9397km de distance, on s'est retrouvé à CF. Merci de m'avoir montré ce qu'était un vrai emploi du temps de P1, merci pour cette joie de vivre et cette langue bien pendue, merci pour ce Noël atypique, merci pour ces vacances à la Réunion. Prends du temps pour toi ! et pour moi ^^

A ma famille,

Badou, merci d'avoir encore toute ta tête ! Merci de l'attention que tu portes à chacun des cousins et cousines ainsi que du lien que tu établies entre nous.

Daniel et Edouard, merci de m'avoir sorti de la ville, merci de m'avoir fait conduire des tracteurs, de m'avoir emmené en plaine, de m'avoir fait peindre (même s'il n'en reste pas grand-chose), d'avoir mangé mes gâteaux de spaghettis au roquefort !

Maryse, merci d'avoir toujours cru en moi, merci pour tous ces moments à refaire le monde autour d'une bouteille de vin, ou deux.

A mes cousines et cousins avec qui je me suis forgé un caractère de Voeltzel.

A Paul que j'ai eu la joie de redécouvrir à Montpellier, un sacré petit mec !

Felix, merci de m'avoir toujours admiré, d'avoir cru que j'étais un grand professeur de Judo malgré le tatami très très très peu épais. Merci d'avoir fait de moi un vrai grand frère,

d'essayer de me rendre fier. Je suis fier de toi parce que tu as appris à te relever seul et à faire tes propres choix (judicieux la plomberie !!). Je suis aussi fier de l'homme que tu es, du soutien que tu es pour tes amis et d'avoir plus de veuch que toi. Tu sais que je t'aime.

A Coline qui a parfois su être une grande sœur attentionnée, qui m'a fait croire à la magie, qui m'a fait découvrir Bob Marley et qui m'a recollé les oreilles ! J'espère que tu vas bien.

A mes parents,

Merci pour l'enfance hors du commun que vous m'avez offert, les salles de spectacles parisiennes ou j'ai connu ma première expulsion, l'euphorie du collage d'affiches et du tractage avignonnais.

Merci pour les rencontres incroyables qui m'ont construit : de Messaoud qui aura été le meilleur nounou du corps, à Yves-Jacques et Dan et leurs incroyables histoires d'Afrique, en passant par les Commeau, les Jean-Claude et autres farfelus géniaux !

Merci de m'avoir transmis votre passion pour la cuisine et les bonnes choses.

Merci de m'avoir écouté et fait confiance depuis le plus jeune âge.

Merci d'avoir dézingué Zolti et autres madame Bourre.

Merci de ne pas m'avoir laissé penser que j'étais nul.

Merci d'avoir vu que j'étais sourd.

Merci pour les manifs

F comme fachiste et N comme nazi, ha bas ha bas ... le front national !

Sarria Sarria tu pue !

Merci pour le sens de la fête et le goût de la danse.

Merci de m'avoir ouvert l'esprit sur le monde qui nous entoure.

J'ai toujours été fier d'avoir des parents « originaux ».

Je vous aime.

A ma belle-famille,

Evelyne et Alain, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille. Votre bienveillance et votre confiance m'ont beaucoup touché.

Merci pour ces cousinades, pique-nique/pétanque.

Merci pour ma maison secondaire à la mer, vous pouvez y venir quand vous voulez !

Margaux, merci pour les vacances camping-car avec Angelo !

A Laura,

A toi la fille studieuse que qui ne m'a pas embrassé à cette folle soirée sous le chapiteau enneigé. Merci d'avoir fait le premier pas deux ans plus tard malgré.

Merci de m'avoir remis au travail, sans toi je n'aurais jamais pu découvrir l'Anesthésie-réanimation ET Montpellier : le combo parfait des kiteurs !!!

Merci d'être mon amie, mon amoureuse, ma partenaire de vie, mon soutien quand j'en ai besoin, mon économe, mon Becherel !

Merci pour ces voyages passés (de Mafate à la Norvège et ses chiots de traineau en passant par Londres, Berlin, La Réunion) et à venir (Martinique ! Nouvelles Zélande ? Sénégal ? Brésil, Japon) Quoi qu'on puisse en faire merci d'avoir été à l'initiative de cette dispo à venir. Merci de ne pas m'avoir refilé le COVID pour ma soutenance

L'unique femme capable de me caser

Ho quelle chance d'avoir pu la rencontrer

Sous son regard doux je suis un renard spécial

Sous son regard coquin forcément je m'emballe

Ce beau petit cul elle sait tous ce que j'en pense

Je tomb' amoureux à chacune de ses danses

Je t'aime

LISTE DES ABREVIATIONS

ABP : Arterial Blood Pressure

ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome

ANI : Analgesia Nociception Index

ANi : instant ANI

ANIm : mean ANI

AUC : Area Under the Curve

BPS : Behavioral Pain Scale

BIS : Bispectral Index

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CPP : Comité de Protection des Personnes

DBP : Diastolic blood pressure

ECG : Electro-Cardio-Graphic

EEG : Electro-Encephalo-Graphic

EMG :electromyogram

HR : Heart Rate

IASP : International Association for the Study of Pain

ICU : Intensive Care Unit

NMBA : Neuromuscular Blocking Agent

MAP : Mean Arterial Blood Pressure

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

SAPS II : Simplified Acute Physiological Score II;

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SBP : Systolic Blood Pressure

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment score

SPN-CPAP/PS : Spontaneous – Continuous positive airway pressure / pressure support

TOF : Train Of Four

**PAIN ASSESSMENT IN PARALYZED CRITICALLY ILL PATIENTS TREATED BY
NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS: AN URGENT EXPLORATORY STUDY IN THE
CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC**

ABSTRACT (347 words)

Background. The COVID-19 crisis has shown that we need to optimize sedation and analgesia management for patients treated with Neuro-Muscular Blocking Agents (NMBA) to ensure optimal patient's comfort without wasting sedative and analgesic drugs in Intensive Care Units (ICU) in a context of drugs shortage. Also, optimizing sedation/analgesia management is mandatory to prevent drugs overuse, delayed awakening and prolonged utilization of ICU resources. There is no recommendation regarding the assessment of pain in ICU patients receiving NMBA. This study evaluated the validity of different physiological parameters to better assess pain in pharmacologically paralyzed ICU patients.

Methods. Four electrophysiological parameters (instant-Analgesia Nociception Index (ANI), Bispectral index (BIS), Heart Rate (HR) and Mean Arterial Blood Pressure (MAP)) and one clinical physiological parameter (Behavioural Pain Scale (BPS)) were recorded before, during and after tracheal suctioning in all consecutive patients admitted in a medical-surgical ICU who required a sustained use of cisatracurium, as well as just after the complete paralysis recovery measured by the Train-of-Four ratio using an automatized accelometer. The validity of the five pain-related parameters was assessed comparing the values recorded during different situations (at rest before, during, and after the nociceptive procedure) (discriminant validation method), and the effect of paralysis was assessed comparing values obtained during and after paralysis (parameters' reliability).

Results. Twenty patients were included for analysis. ANI, BIS and HR significantly changed during the nociceptive procedure in both paralyzed and non paralyzed patients, while BPS changed only in non paralyzed patients. ANI and HR were the only two parameters that were not significantly modified by paralysis, contrary to BIS and BPS (mixed effect model for repeated measurements). ANI showed the highest discriminant validity with values (min 0, max 100) decreasing from 71 [48-89] at rest to 41 [25-72] during the procedure in paralyzed patients and from 71 [53-85] at rest to 40 [31-52] in non paralyzed patients.

Conclusions. ANI is the most accurate parameter to detect pain in both paralyzed and non paralyzed sedated ICU patients. Its decrease during tracheal suctioning is significant, clinically relevant, and not modified by the use of NMBA in ICU patients.

Key words: sedation; analgesia; pain; paralysis; neuromuscular blocking agents; intensive care unit; critical care; SARS-CoV-2, COVID-19

INTRODUCTION

The COVID-19 crisis was a difficult time for peoples around the world. Many countries have experienced a large number of infected patients and intensive care units (ICU) were particularly involved. Between 15 and 26% of hospitalized patients diagnosed with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection required invasive mechanical ventilation because of a severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (1–3). These patients often needed an invasive mechanical ventilation with neuromuscular blocking agents (NMBA) for a long time followed by a long period of weaning and rehabilitation. Due to an expected higher demand on critical care resources, sedatives, analgesics, and NMBA drugs shortage occurred in some countries requiring a national inventory management (4). Thus, in this context of limited resources, it is even more paramount than never to manage sedatives, analgesics and NMBA carefully, avoiding both an over-utilization (over-dosing) and an insufficient dosing, especially during the period of paralysis which is the most challenging situation for caregivers who have no possibility to observe the patients' behavior or communicate with them (5). A careful pain management is associated with better patient outcomes in ICU (6). The use of clinical behavioural pain scales is recommended to standardize pain assessment and to adapt analgesics dose (6–8). Unfortunately, those validated clinical tools currently used to assess the comfort of ICU patients are not appropriate to assess the comfort of patients receiving NMBA (9,10). Continuous infusion of NMBA is provided with a monitoring of paralysis depth using the Train-Of-Four (TOF) accelometer, and some ICUs also often use Electro-Encephalo-Graphic (EEG) derivatives such as the Bispectral index (BIS)TM in order to assess the sedation depth but without clear clinical guidelines (10,11). Moreover, pain monitoring has never been evaluated in ICU patients receiving NMBA (9,10,12). To address the urgent need for directions to guide the use of NMBA, sedatives and analgesics in the context of high requirement of ICU resources and a risk of shortage of these drugs, an ancillary analysis of the ANI-REA database (13,14) was performed to assess the accuracy of different physiological pain-related parameters, to better assess pain in ICU patients receiving NMBA.

The ANI-REA database is an exploratory research included ICU patients in order to evaluate the accuracy of the Analgesia Nociception Index (ANI) to detect pain in various clinical situations: non-communicant non-paralyzed patients such as moderately sedated patients (13), non-delirious patients able to communicate (14), and deeply sedated patients receiving NMBA (present study).

ANI measures heart rate variability from Electro-Cardio-Graphic (ECG) monitoring of the patient, providing a number from 0 to 100 through spectral analysis. This number is an estimation of the balance between parasympathetic and sympathetic outflows: 100 means a high parasympathetic modulation (low stress level = low risk of pain), 0 means extremely low parasympathetic modulation (high stress level = high risk of pain) (15). ANI has shown promising results in patients under general anesthesia during surgery (16), just after surgery in the recovery room (17), and more recently, our team demonstrated that instant-ANI (ANli) could detect pain in ICU patients (13,14). No data are available to assess the validity of ANI in critically ill patients treated by NMBA.

The objective of this exploratory ancillary study was to evaluate the validity of different physiological pain-related parameters to detect pain in ICU patients receiving NMBA.

MATERIALS AND METHODS

Ethics approval

This ancillary study is based on the protocol of "Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study" which was approved by the Ethics committee: Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée IV (N°ID - RCB: 2014-A00337-40; Protocol Version: March 19, 2014; Consent Version: April 17, 2014). Two previous research reports have been already published (13,14).

Patient population

The study took place in the medical-surgical ICU of the University of Montpellier Saint Eloi Hospital. All consecutive patients ≥ 18 yr-old, mechanically ventilated and requiring a sustained use of NMBA, were eligible. Exclusion criteria were decision to withdraw life-support or an unstable condition preventing planned routine procedures of care, and conditions precluding the use of ANI: absence of sinus cardiac rhythm, respiratory rate < 10 b/min. Consecutive patients admitted into the ICU from 27/04/2015 to 16/05/2016 were included for this ancillary analysis if an interruption of NMBA had been planned by the bed-side physician, and the research team was available to record ANI and other parameters during a tracheal suctioning before the interruption of NMBA infusion and after the complete recovery from paralysis.

Conduct of the study

After having obtained an informed consent from the surrogate decision maker and having enrolled the patient into the study, investigators recorded patient's pain parameters 1) before, during and after tracheal suctioning in patients receiving NMBA and 2) before, during and after tracheal suctioning in patients after the interruption of NMBA infusion and just after the complete recovery from paralysis. The complete recovery from paralysis was defined by a Train-Of-Four (TOF) ratio $> 90\%$ measured with an automatized accelometer (E-NMT-01, GE Healthcare™, Chicago, IL) (18). Tracheal suctioning was chosen to standardize the nociceptive procedure as this procedure is recognized as the most repeated routine procedure in intubated mechanically ventilated ICU patients, as well as the most potentially painful procedure in these patients (19).

Data recording

Five different parameters potentially related to patient's pain experience were measured:

- ANI
- Bispectral (BIS) index, an electro-encephalogram derived parameter
- Vital signs associated with the adrenergic response: Heart Rate (HR), mean Arterial Blood Pressure (ABP)
- Clinical pain behavior

Clinical pain behavior was assessed in all patients, in both conditions (with and without NMBA) as recommended. Patient's clinical examination is mandatory even in paralyzed patients with NMBA to assure the effective pharmacological paralysis. The BPS was performed by the clinical investigator before, during and after each procedure. ANI was continuously recorded by the PhysioDoloris® monitor (MDoloris Medical Systems™, Lille, France) at an acquisition frequency of 60Hz. Briefly, ANI is a non-invasive device that takes an ECG analogue output from the patient ICU monitor and displays an average measurement (20). ANI data were subsequently extracted and independently analyzed by a research investigator, based on procedure timings reported on the ANI monitor at bedside, as previously described (13). The investigator who performed the BPS and the ANI analyst were unaware of each other's measurements. We recorded only the instant-ANI (ANi), an average calculated over a short period of time (64s) provided by the monitor, because ANi is more valid than mean ANI (ANIm) in ICU patients (13). Other electrophysiological parameters were continuously measured by the bed-side monitor CARESCAPE™ B850 (GE Healthcare™, Chicago, IL) and recorded by the clinical investigator: BIS index, HR and ABP.

All these pain related parameters were recorded under six different conditions for each patient: first, a series of three measures were made under NMBA 1) at rest before any procedure; 2) during the tracheal suctioning; and 3) after the procedure; secondly, after the NMBA infusion was stopped and the TOF ratio was higher than 90%, the same measurements were repeated 4) at rest before any procedure; 5) during the tracheal suctioning; and 6) after the procedure without NMBA. The design of the study is shown in Figure 1.

Statistical analysis

The objective of the study was to assess the validity of a parameter to detect pain in patients with NMBA. Because no Gold Standard exists to assess pain in paralyzed patients, the indirect discriminant validation method was used (21). According to this method, a valid pain tool would be able to significantly change during a nociceptive procedure compared to the rest periods (before and after). Also, to be robust and reliable, this change should be within the same range with and without NMBA. Patients' individual variations of the evaluated parameters and their median values at different times of measurement (before, during, after the nociceptive procedure) and during different conditions (with and without NMBA) were reported graphically and numerically as previously described for indirect validation method (13,14,21,22). To take into account the repetition of measurements, a mixed effect model for repeated measurement analysis with within-patient variation modeled as random factor has been used for analysis of repeated data adjusted on the timing of assessment (before, during and after the nociceptive procedure), NMBA condition (with or without NMBA), as well as the level of sedation clinically observed just after recovering from paralysis, assessed by the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (23,24).

We hypothesized that this level of sedation would have been similar with and without NMBA because of the short period of time between the two procedures, due to a rapid recovery of paralysis induced by cisatracurium. Quantitative data are shown as medians and 25th-75th percentiles. A p-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using R software version 3.5.0.

RESULTS

During the study period, a total of 120 pain measurements were done in the 20 patients included in the analysis. The flow chart of patient enrolment is shown in Figure 2. Demographic and medical characteristics of patients included for analysis are presented in Table 1. Patients' treatments and clinical condition during the study procedure are described in Table 2. There was no change in patients' treatments between the two periods with and without NMBA, except regarding 3 patients among 20 for whom Assist Control Volume was switched to a Pressure mode just after the interruption of NMBA.

The figure 3 shows the patient's individual variation of the evaluated parameters at the different times of measurement (before, during, and after tracheal-suctioning, with and without NMBA). Table 3 shows their median values during each condition. No patient had any pain behavior with NMBA due to deep paralysis (BPS value was minimal for all patient) (Fig 3A and Table 3). BPS increased only in patients without NMBA (Fig 3A). Among the five pain-related parameters, ANI was the parameter that demonstrated the highest change during the nociceptive procedure compared to rest periods, and therefore ANI demonstrated having the highest discriminative validity, in both conditions (with and without NMBA).

Results of the mixed effect model are shown in table 4. Four parameters (HR, BIS, ANI and BPS) were significantly influenced by the nociceptive procedure. Among these four parameters, two of them (BIS and BPS) were also significantly influenced by the recovery of paralysis. Among the two parameters (HR and ANI) that were significantly influenced by the nociceptive procedure but not by the pharmacological paralysis, ANI had the highest statistical effect (-21.42 ± 3.12 for ANI compared to 3.76 ± 1.57 for HR).

DISCUSSION

The main findings of this study are that ANI demonstrates the highest change during the nociceptive procedure in both conditions: with and without NMBA. Among the five studied parameters, two of them (HR and ANI) were significantly influenced by the nociceptive procedure but not by the pharmacological paralysis. ANI had the highest clinical and statistical effect (-21.42 ± 3.12 for ANI compared to 3.76 ± 1.57 for HR).

HR and ANI significantly changed during the nociceptive procedure. These two parameters are conceptually intricate. ANI is based on the analysis of HR variation related to the breathing cycle (inspiration, expiration). However, the analysis performed by the ANI is more accurate for measuring patient's stress or pain because it includes the change in HR variability due to the modification of the balance between parasympathetic and sympathetic tones associated with nociceptive stimuli (13,15).

Regarding the measurements of BIS, it has already been reported that the BIS index increases during a painful procedure of care such as tracheal suctioning (25). This is due to the cortical awakening induced by a nociceptive stimulus. Both BIS, an electrophysiological parameter, and BPS, a clinical behavioural parameter, were influenced by the recovery from NMBA paralysis. The BPS score is logically minimal during NMBA paralysis (BPS=3 on a 3 to 12 points scale, i.e. the patient exhibits no pain behavior due to the impossibility of skeletal muscle contraction), and can change only after the interruption of NMBA infusion. Note that it is recommended that the nursing staff performs a clinical assessment of analgesia and sedation using clinical scales (e.g. BPS, RASS) in all ICU patients, even in patients treated by NMBAs. This is to check for the absence of any patient's body movements and to confirm clinically the electrophysiological measurement of deep paralysis assessed by the accelometer (TOF ratio). Regarding the BIS, the increase of its index after the interruption of NMBA is well known. The electrical impulse of muscle contraction (electromyogram; EMG), caused by the facial component of the BPS (facial contraction, brow lowering, grimace...), interferes with the BIS measurement because the BIS sensor is placed on the forehead of the patient's face. The facial tonus of an awake patient, or the muscle contraction of a patient experiencing pain, leads to an artificial increase of the BIS index even with new generations of BIS that should take into account the EMG signal in some parts (26). Thus, the use of the BIS is not reliable in non paralyzed non deeply sedated patients and therefore not recommended for routine use in the ICU setting (27).

Regarding the mean ABP, its variation is not statistically significant during the procedure but there is a trend toward an increase of the mean ABP extended after the procedure without NMBA (Figure 3D). This may be related to the fact that the patients could be more stimulated by the nursing staff after the interruption of NMBA, in order to assess for patient's awakening and comfort. To support this hypothesis, ABP was the only parameter that was statistically influenced by the level of sedation measured just after the recovery from paralysis (Table 3).

Moreover, the present study reveals that 1 patient on 5 (20%) was lightly sedated (RASS -1/-2 ; i.e. responsive to verbal stimulation with eye contact) just after the interruption of NMBA, and in all, half of patients were not fully sedated (RASS>-5), despite no change in sedation and analgesia between the period of NMBA infusion and after its interruption (Table 3). This is a major result of the present study. Until now, only one study has investigated the level of sedation in ICU paralyzed patients (10), reporting that 1 patient on 10 was not sedated and even agitated. Hopefully, contrary to this previous study, no patient from the present study exhibited any pain or agitation after the interruption of NMBA. The present study reports that 18/20 (90%) patients had a RASS between -5 and -2 (lightly to deeply sedated), which is similar to the previous study that reported that 28/31 (90%) patients were also within this sedation range (10). However, 7/20 (35%) of patients enrolled in the present study had a sedation level between -1 and -3, meaning that they were responsive to verbal stimulations. This should question the management of sedation and analgesia in ICU patients treated by NMBAs. The level of sedation in patients treated by NMBAs was monitored by the BIS index that was kept within the recommended range between 40 and 60 (Table 4). This range was extrapolated from the practices of anesthesia in the operating room (28). The most recent Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient published in 2016 (29) made no recommendation concerning the use of EEG-derived parameters as a measure of sedation during continuous administration of NMBAs because of insufficient evidence (11,26,30,31). It was said that BIS could not be used to guide sedation in patient treated with NMBAs and that it was recommended to deeply sedate the patients before the start of NMBA, then to avoid down tapering of sedatives and analgesics dosing. NMBA windows are recommended at least daily to check for the patient's actual clinical level of sedation and analgesia. These recommendations are consistent with the findings of the present study. More recently, the Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients

in the ICU published in 2018 (32), and endorsed by the Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) and the French Intensive Care Society (FICS/SRLF) in 2020 (<https://www.sccm.org/ICULiberation/Guidelines>), stated that "Bispectral index (BIS) monitoring appears best suited for sedative titration during deep sedation or neuromuscular blockade, though observational data suggest potential benefit with lighter sedation as well." However, the present study shows that BIS monitoring is not fully accurate in ICU patients. If a BIS monitoring is used in critically ill patients treated by NMBA, it should be used only to detect patients' arousal, and to improve sedation and analgesia, rather than to decrease the dose of sedatives and analgesics, the latter having to be considered with extreme caution.

The strengths of the present study are that this is first study that evaluated ANI, a modern pain assessment device, in critically ill ICU patients treated with NMBAs. This study provides promising findings that could help guiding the use of ANI in such patients, in a context of lacking recommended devices and means to assess patients' pain and suffering. Also, the patients were prospectively included and studied by a dedicated clinical research team following a rigorous design of procedures and data recording. The analysis of ANI was performed by an independent researcher based on records to allow for an accurate and timely analysis of ANI values that are averaged by the monitor on a long period of time (> 60 seconds). This methods has been previously validated (13). Also, in order to compare the period with and without NMBA, efforts were made to assure the same conditions of analysis during these two successive periods, separated by the shortest time. The time between the two periods could have been shortened by the use of NMBA antagonists but their use during daily NMBA windows is not recommended in the ICU setting. There was no change in patients' treatments and clinical condition between the two periods with and without NMBA, except regarding 3 patients among 20 for whom Assist Control Volume was switched to a Pressure mode after the interruption of NMBA. This early switch of the ventilatory mode was consistent with current practices in case of spontaneously breathing patients, that can be the case after the interruption of NMBA (33,34). Moreover, there was no change in the median values of the patients' breathing pattern (Tidal volume, respiratory rate). Anyway, patients' respiratory rate was always faster than 10 cycles per minute, which is mandatory for the ANI accuracy (15).

The limits of the study include the small number of patients enrolled for this ancillary study, despite a strict screening of eligible patients for one year. The use of NMBA in the ICU setting is restricted to the most severe patients with respiratory distress. The COVID-19 pandemic has increased the recruitment of this kind of patients more than never before. The present exploratory study provides new data in order to calibrate further studies. However, ANI can already be used to detect pain or stress in critically ill ICU patients treated by NMBA because the present study demonstrated drastic changes of ANI during painful procedures. In our previous study performed in moderately sedated patients, an ANI ≥ 43 had a Negative-Predictive-Value for significant pain of 90% (13). Hence ANI may be of highest benefit for the exclusion of significant pain while managing analgesia in non-communicative sedated ICU patients.

CONCLUSIONS: ANI is the most accurate parameter to detect pain in both paralyzed and non-paralyzed sedated ICU patients. Its decrease during tracheal suctioning is significant, clinically relevant, and not modified by the use of NMBA in ICU patients. Further studies are needed to assess the impact of an analgesia management guided by ANI monitoring in ICU patients treated by NMBA, especially on the total dose of analgesics, patients' stress response and outcomes (duration of awakening, mechanical ventilator weaning, length of stay in ICU and hospital).

Acknowledgements: The authors are grateful for the participation of nurses, assistant nurses, physicians and physiotherapists of the ICU at Saint Eloi Montpellier University Hospital. The authors are also grateful to Delegation for Clinical Research and Innovation at the Montpellier University Hospitals for their help and guidance with administrative and regulatory concerns. But first and foremost, we thank all patients who participated in the study, and their families who gave their consent for participation. Professor Nicolas Molinari, PhD (Department of Statistics, University of Montpellier La Colombière Hospital, and Institut Montpelliérain Alexander Grothendieck (IMAG), University of Montpellier, CNRS, Montpellier, France) is especially acknowledged for his participation and guidance as the senior statistician of this study. We thank Albert Prades, RN, clinical research coordinator, and Océane Garnier, MSc (Clinical Research Unit, Department of Anesthesia and Critical Care, Saint Eloi Montpellier University Hospital) for having handled this research, managed and monitored the data very carefully.

TABLE 1**Demographic and medical characteristics of the 20 patients included for analysis**

Age (yrs)	62 [56-75]
Sex (F/M)	5/15
Body Mass Index (kg.m ⁻²)	25 [22-29]
Body Mass Index \geq 30 kg.m ⁻² , n (%)	4 (20%)
Reason for admission to the ICU	
<i>Medical, n (%)</i>	10 (50%)
<i>Surgical (from operating room), n (%)</i>	7 (35%)
<i>Surgical (from ward), n (%)</i>	3 (15%)
SAPS II score	50 [35-58]
SOFA score	9 [7-12]
Reason for NMBA administration	
<i>Acute respiratory distress syndrome n (%)</i>	19 (95%)
<i>Refractory bronchospasm, n (%)</i>	1 (5%)
Time between admission to ICU and enrolment (days)	3 [1-5]
Time between the both procedures with/without NMBA (min)	105 [89-109]

Quantitative data are shown as medians and 25th-75th percentiles.

ICU, Intensive Care Unit; SAPS II, Simplified Acute Physiological Score II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score. SAPS II and SOFA scores were calculated to take into account the worse values within 24 hours after admission to the ICU.

TABLE 2
Patients' treatments and clinical condition during the study

Therapeutics	With NMBA	Without NMBA
Invasive mechanical ventilation, n (%)	20 (100%)	20 (100%)
<i>Assist Control Volume, n/N (%)</i>	18/20 (90%)	15/20 (75%)
<i>Assist Control Pressure , n/N (%)</i>	2/20 (10%)	3/20 (15%)
<i>Pressure Support Ventilation, n/N (%)</i>	0/20 (0%)	2/20 (10%)
<i>Tidal volume (ml/kg of Ideal Body Weight)</i>	6.2 [5.7-6.6]	6.2 [5.7-6.9]
<i>Respiratory Rate (c/min)</i>	22 [20-25]	22 [20-25]
<i>Positive End Expiratory Pressure (cm H2O)</i>	10 [8-11]	10 [9-11]
Vasopressors, n (%)	15 (75%)	15 (75%)
Norepinephrine n=14	14 (70%)	14 (70%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n=14</i>	0.14 [0.08-0.28]	0.19[0.09-0.22]
Epinephrine and norepinephrine	1 (5%)	1(5%)
<i>Dose norepinephrine ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n=1</i>	0.10	0.10
<i>Dose epinephrine ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n=1</i>	0.36	0.46
Sedation, n (%)	20 (100%)	20 (100%)
<i>Propofol, n/N (%)</i>	18/20 (90%)	18/20 (90%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)</i>	32 [19-42]	36 [19-43]
<i>Midazolam, n/N (%)</i>	2/20(10%)	2/20 (10%)
<i>Dose ($\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)</i>	1.8 [1.4-2]	1.8 [1.4-2]

TABLE 2 TO BE CONTINUED

Analgesia, n (%)	19/20 (95%)	19/20 (95%)
Sufentanil, n/N (%)¶	19/20 (95%)	19/20 (95%)
Dose ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	0.15 [0.12-0.18]	0.15 [0.11-0.18]
Tramadol, n/N (%)¶	1/20 (5%)	1/20 (5%)
Dose ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{d}^{-1}$)	6	6
Pharmacological paralysis	20/20 (100%)	0/20 (0%)
Cisatracurium	20/20 (100%)	0/20 (0%)
Dose ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	0.15 [0.11-0.26]	-
Assessment of sedation		
Median BIS score	45 [36-51]	53 [49-78]
Median RASS level	-5 [-5;-5]	-5 [-5;-3]
RASS level ≥ 0 , n(%)	0 (0%)	0 (0%)
RASS level = -1, n(%)	0 (0%)	2 (10%)
RASS level = -2, n(%)	0 (0%)	2 (10%)
RASS level = -3, n(%)	0 (0%)	3 (15%)
RASS level = -4, n(%)	0 (0%)	2 (10%)
RASS level = -5, n(%)	20 (100%)	11 (55%)

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

BIS: Bispectral index; RASS : Richmond Agitation Sedation Scale.

TABLE 3

Physiological parameters related to pain at the different times of measurement, with and without NMBA

Physiological parameters	With NMBA			without NMBA		
	Before procedure	During procedure	After procedure	Before procedure	During procedure	After procedure
HR (b/min)	79 [71-99]	80 [77-102]	80 [70-100]	82 [70-100]	88 [78-101]	89 [76-97]
ABP (mmHg)	82 [73-91]	85 [80-95]	83 [75-91]	82 [74-89]	82 [78-90]	83 [80-88]
BIS (0-100)	44 [37-50]	45 [41-58]	45 [39-50]	53 [49-79]	79 [58-87]	72 [54-86]
ANI (100-0)	71 [48-89]	41 [25-72]	62 [47-93]	71 [53-85]	40 [31-52]	54 [49-74]
BPS (3-12)	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-4]	3 [3-3]

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

ABP: mean Arterial Blood Pressure; ANI, Analgesia Nociception Index (from 100, minimal stress or pain to 0, maximal stress or pain); BIS: Bispectral index (from 100, patient fully awake, to 0, no cortical electro-encephalographic activity; usual values recommended for a paralyzed patient under general anesthesia in the operating room, or deep sedation in the ICU, is between 40 and 60); BPS: Behavioural Pain Scale (from 3, no clinical pain behavior, to 12, maximal main behavior); HR: Heart Rate; NMBA: Neuro-Muscular Blocking Agent

TABLE 4

Mixed effect model analysis of physiological parameters related to pain adjusted on the timing of the nociceptive procedure (tracheal suctioning), the use of NMBA, and the clinical level of sedation measured after recovery from paralysis.

Physiological parameters	Effect of the nociceptive procedure			Effect of the recovery from paralysis		
	value	SE	p	value	SE	p
HR	3.76	1.57	0.02	2.52	1.71	0.15
ABP	2.53	1.40	0.07	-3.49	1.52	0.02
BIS	6.39	2.59	0.015	19.97	2.77	0.0000
ANI	-21.42	3.12	0.0000	-2.29	3.37	0.50
BPS	0.34	0.14	0.02	0.37	0.15	0.01

This table shows the results of the mixed effect model for repeated measurement analysis with within-patient variation modeled as random factor, used for analysis of repeated data adjusted on the timing of assessment (before, during and after the nociceptive procedure), NMBA condition (with or without NMBA), as well as the level of sedation clinically observed just after recovering from paralysis. HR, BIS, ANI and BPS were significantly influenced by the nociceptive procedure (p values in red font) but BIS and BPS were also significantly influenced by the recovery of paralysis (p values in blue font). Among the two parameters (HR and ANI) that were significantly influenced by the nociceptive procedure but not by the pharmacological paralysis, ANI had the highest effect (-21.42±3.12 compared to 3.76±1.57). The level of sedation had no significant effect (data not shown) except for ABP (value 3.06, SE 0.79, p value < 0.001).

ABP: mean Arterial Blood Pressure; ANI, Analgesia Nociception Index; BIS: Bispectral index; BPS: Behavioural Pain Scale; HR: Heart Rate; NMBA: Neuro-Muscular Blocking Agent; SE, Standard Error

REFERENCES

1. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. medRxiv. 2020;2020.04.08.20057794.
2. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak. *Anesthesiology*. 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7155908/>
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
4. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. 2020-466 avr 23, 2020.
5. Payen J-F, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin J-M. Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;S2352556820300771.
6. Pisani MA, Devlin JW, Skrobik Y. Pain and Delirium in Critical Illness: An Exploration of Key 2018 SCCM PADIS Guideline Evidence Gaps. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(5):604-13.
7. de Jong A, Molinari N, de Lattre S, Gniadek C, Carr J, Conseil M, et al. Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care* 2013;17(2):R74.
8. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010;111(2):451-63.
9. Oliveira CRD, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol* 2017;67(1):72-84.
10. Tasaka CL, Duby JJ, Pandya K, Wilson MD, A Hardin K. Inadequate Sedation During Therapeutic Paralysis: Use of Bispectral Index in Critically Ill Patients. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016;3(2):201-8.
11. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med*. 2016;44(11):2079-103.
12. Balas MC, Weinhouse GL, Denehy L, Chanques G, Rochweg B, Misak CJ, et al. Interpreting and Implementing the 2018 Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Clinical Practice Guideline. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1464-70.
13. Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A, De Jong A, Carr J, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):812-20.

14. Chanques G, Delay J-M, Garnier O, Berra J, Prades A, Carr J, et al. Is there a single non-painful procedure in the intensive care unit? It depends! *Intensive Care Med.* 2018;44(4):528-30.
15. 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.
16. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia/nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):1024-30.
17. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou 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). *Br J Anaesth.* 2013;111(3):453-9.
18. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1840-5.
19. 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 Europain® Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;189(1):39-47
20. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2010;2010:1194-7.
21. Gélinas C, Joffe AM, Szumita PM, Payen J-F, Bérubé M, Shahiri T S, et al. A Psychometric Analysis Update of Behavioral Pain Assessment Tools for Noncommunicative, Critically Ill Adults. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(4):365-87.
22. Bernard C, Delmas V, Duflos C, Molinari N, Garnier O, Chalard K, et al. Assessing pain in critically ill brain-injured patients: a psychometric comparison of 3 pain scales and videopupillometry. *Pain.* 2019;160(11):2535-43.
23. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003;289(22):2983-91.
24. 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. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1691-9.
25. Brocas E, Dupont H, Paugam-Burtz C, Servin F, Mantz J, Desmonts J-M. Bispectral index variations during tracheal suction in mechanically ventilated critically ill patients: effect of an alfentanil bolus. *Intensive Care Med.* 2002;28(2):211-3.
26. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth.* 2015;115(suppl_1):i95-103.
27. Tonner PH, Wei C, Bein B, Weiler N, Paris A, Scholz J. Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med.* 2005;33(3):580-4.

28. Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology*. 2000;93(3):876-82.
29. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med*. 2016;44(11):2079-103.
30. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1097-108.
31. Gao W-W, He Y-H, Liu L, Yuan Q, Wang Y-F, Zhao B. BIS Monitoring on Intraoperative Awareness: A Meta-analysis. *Curr Med Sci*. 2018;38(2):349-53.
32. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-73.
33. Chanques G, Conseil M, Roger C, Constantin J-M, Prades A, Carr J, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):795-805.
34. Chanques G, Kress JP, Pohlman A, Patel S, Poston J, Jaber S, et al. Impact of Ventilator Adjustment and Sedation–Analgesia Practices on Severe Asynchrony in Patients Ventilated in Assist-Control Mode*. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2177–2187.

FIGURE LEGENDS

FIGURE 1. Study Design

This figure shows the timing of the procedure of care (tracheal suctioning): T_i = initiating time with NMBA; T_e = end of time with NMBA; T_i' = initiating time without NMBA; T_e' = end of time without NMBA.

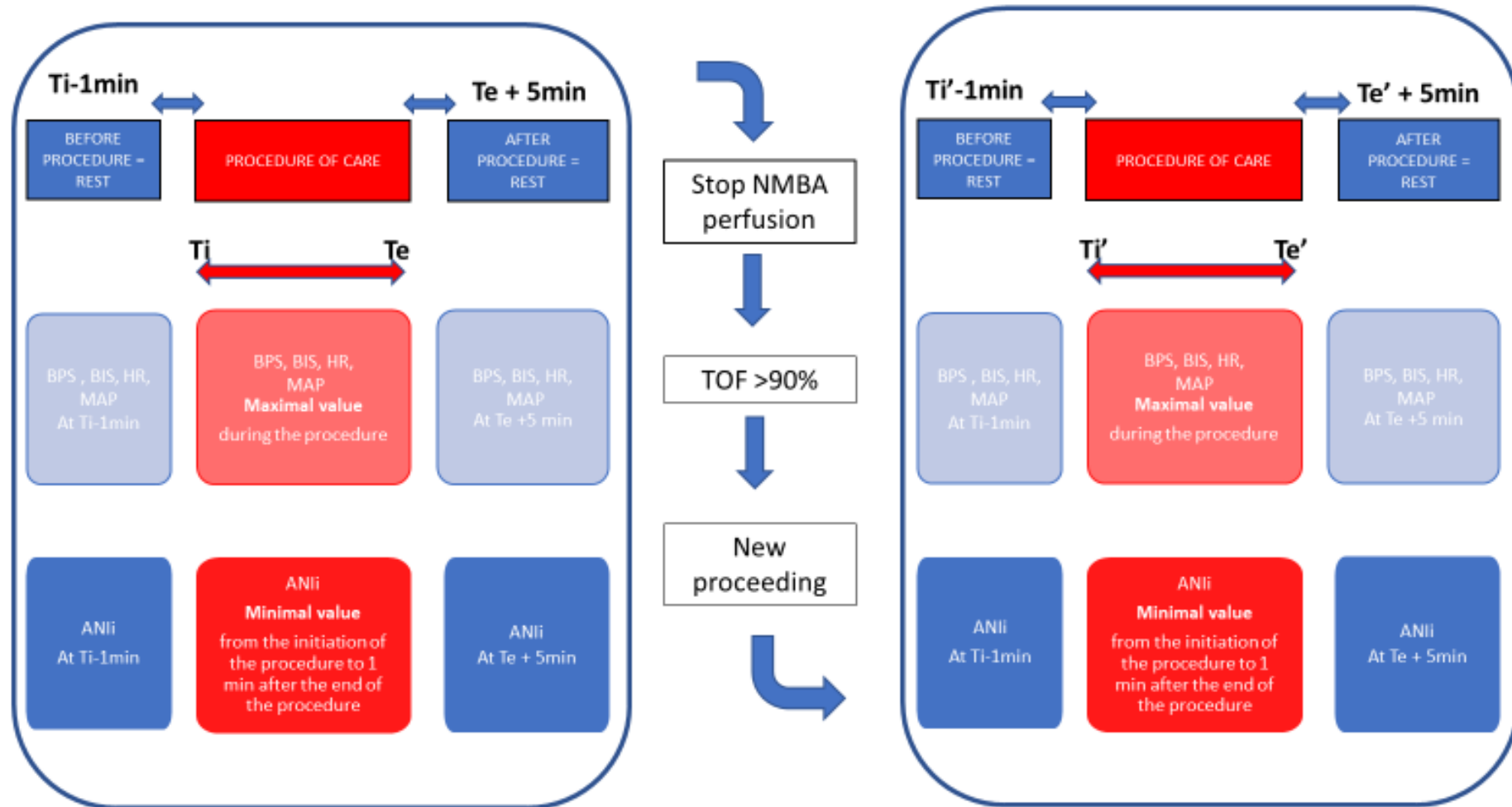
ABP: mean Arterial Blood Pressure; ANI, Analgesia Nociception Index; BIS: Bispectral index; BPS: Behavioural Pain Scale; HR: Heart Rate; NMBA: Neuro-Muscular Blocking Agent.

FIGURE 2. Study flow-chart

FIGURE 3. Patients' individual variation of the parameters related to pain at the different times of measurement, with and without NMBA.

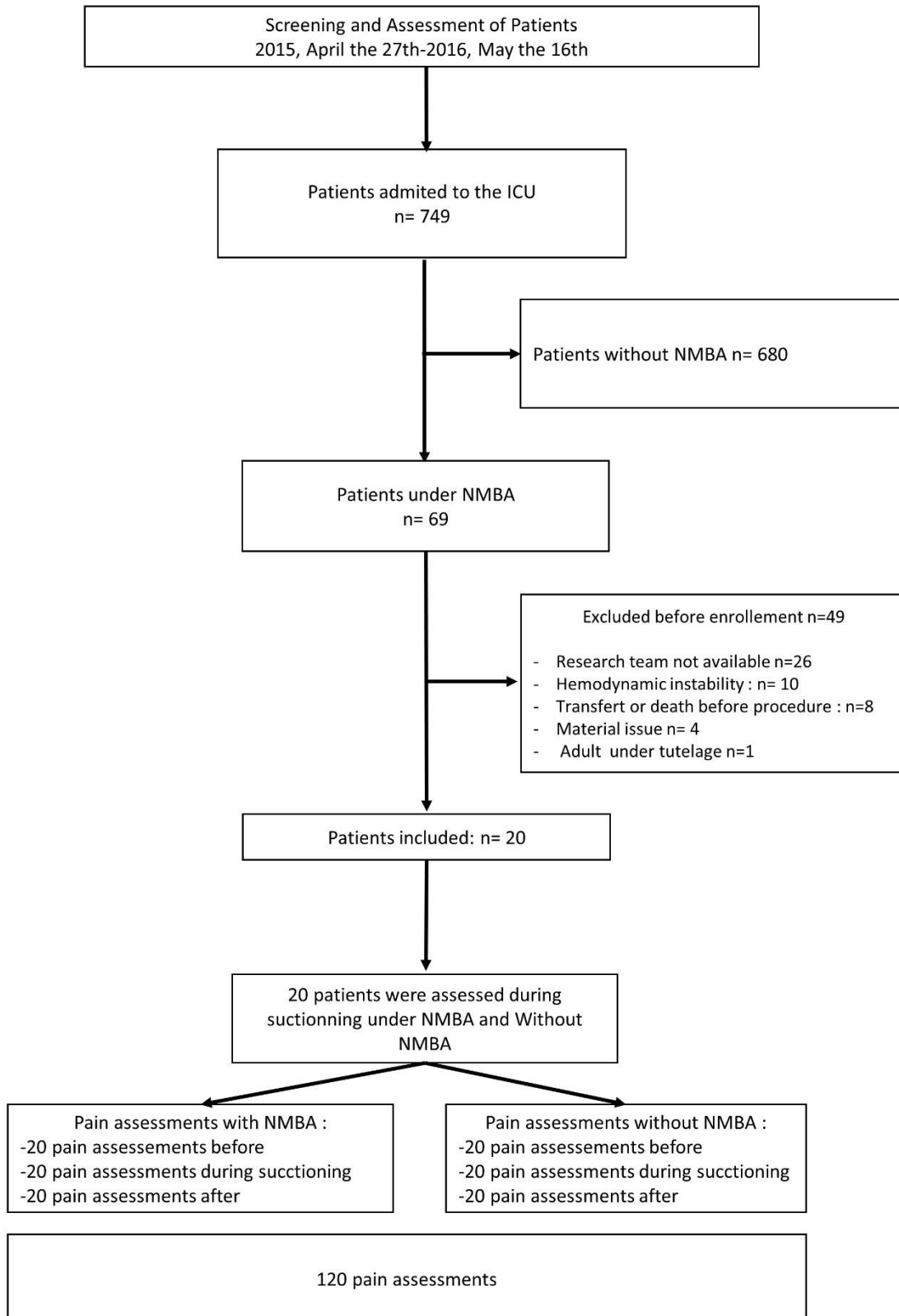
This figure shows the patients' individual variation of the evaluated parameters at the different times of measurement (before, during, and after tracheal-suctioning), with and without NMBA. The bold line shows the median value.

FIGURE 1
Study design



This figure shows the timing of the procedure of care (tracheal suctioning): Ti = initiating time with NMBA; Te = end of time with NMBA; Ti'= initiating time without NMBA; Te' = end of time without NMBA. ABP: mean Arterial Blood Pressure; ANI, Analgesia Nociception Index; BIS: Bispectral index; BPS: Behavioural Pain Scale; HR: Heart Rate; NMBA: Neuro-Muscular Blocking Agent.

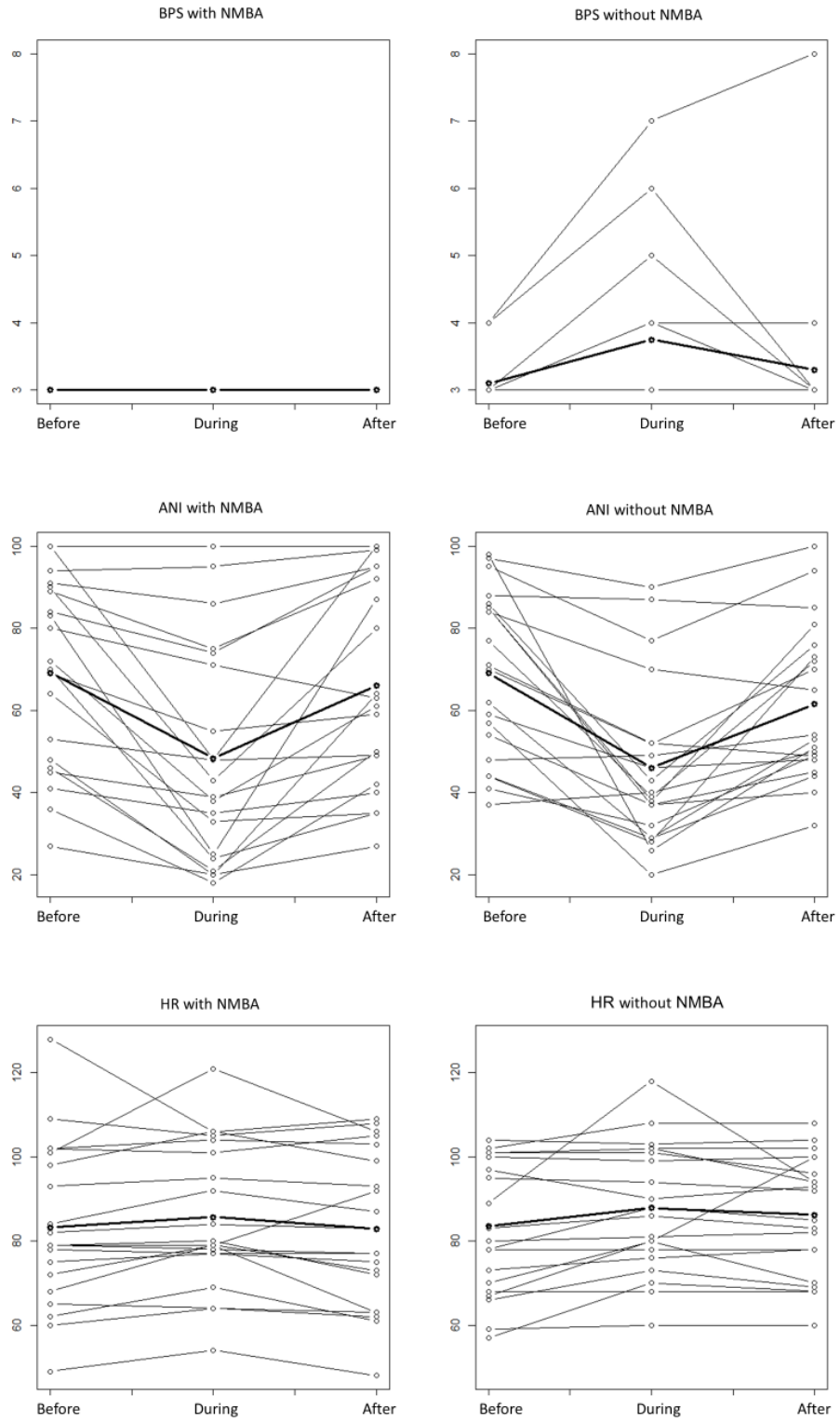
FIGURE 2
Study flow-chart

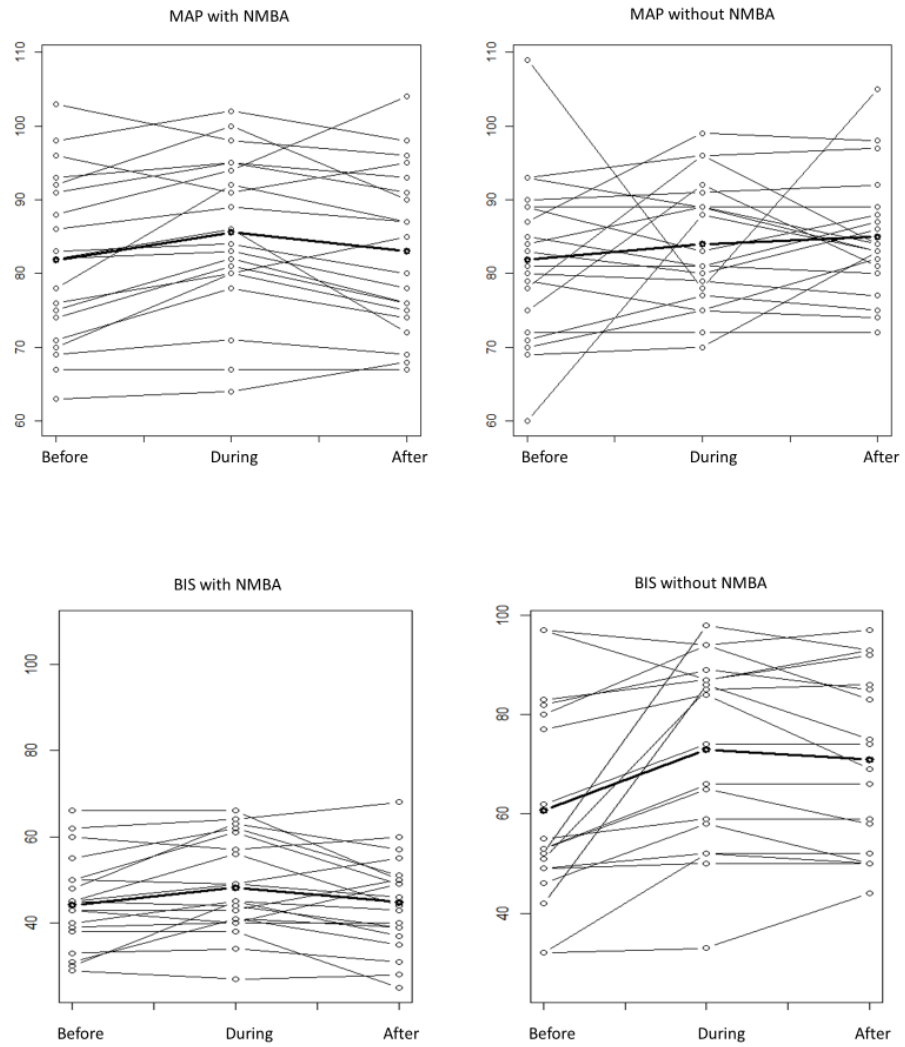


ICU: Intensive Care Unit; NMBA: Neuro-Muscular Blocking Agent.

FIGURE 3

Patients' individual variation of the parameters related to pain at the different times of measurement, with and without NMBA.





This figure shows the patients' individual variation of the evaluated parameters at the different times of measurement (before, during, and after tracheal-suctioning), with and without NMBA. The bold line shows the median value.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Introduction : La crise du COVID-19 a montré que la gestion de la sédation/analgésie doit être optimisée chez les patients curarisés afin d'assurer un confort optimal des patients, tout en évitant de gaspiller les médicaments sédatifs et analgésiques en réanimation, dans un contexte de pénurie. En outre, l'optimisation de la sédation/analgésie est nécessaire pour prévenir la surconsommation de médicaments, le retard de réveil consécutif et l'utilisation prolongée des ressources de la réanimation. Il n'existe pas de recommandation concernant l'évaluation de la douleur chez les patients curarisés en réanimation. Cette étude a évalué la validité de différents paramètres physiologiques afin de mieux évaluer la douleur chez les patients curarisés en réanimation.

Méthodes : Quatre paramètres électrophysiologiques (l'Analgesia Nociception Index instantané (ANI), l'indice bispectral (BIS), la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle moyenne (PAM)) et un paramètre physiologique clinique (Behavioural Pain Scale (BPS)) ont été enregistrés avant, pendant et après l'aspiration trachéale chez tous les patients admis dans une unité de réanimation médico-chirurgicale, nécessitant une perfusion continue de cisatracurium, ainsi que juste après la décurarisation complète, évaluée par le rapport du Train de Quatre à l'aide d'un accéléromètre automatisé. La validité des cinq paramètres liés à la douleur a été évaluée en comparant les valeurs enregistrées dans différentes situations (au repos avant, pendant, et après la procédure nociceptive) (méthode de validation discriminante), et l'effet de la curarisation a été évalué en comparant les valeurs obtenues avant et après décurarisation (reproductibilité).

Résultats : Vingt patients ont été inclus pour l'analyse. Les valeurs d'ANI, de BIS et de FC se sont modifiées de manière significative au cours la procédure nociceptive, que les patients soient curarisés ou décurarisés, le BPS ne se modifiant que chez les patients décurarisés. L'ANI et la FC sont les deux seuls paramètres qui n'ont pas été modifiés de manière significative par la décurarisation, contrairement au BIS et au BPS (modèle statistique à effet mixte pour mesures répétées). L'ANI a montré la validité discriminante la plus élevée avec des valeurs (min 0, max 100) diminuant de 71 [48-89] au repos à 41 [25-72] pendant la procédure chez les patients curarisés, et de 71 [53-85] au repos à 40 [31-52] chez les patients décurarisés.

Conclusion : L'ANI est le paramètre le plus approprié pour détecter la douleur chez les patients sous sédation en réanimation qu'ils soient curarisés ou non. Sa diminution lors de l'aspiration trachéale est significative, cliniquement pertinente, et non modifiée par l'utilisation de curares en réanimation.

Mots-clés : sédation ; analgésie ; douleur ; curarisation ; curare ; réanimation ; soins critiques ; SARS-CoV-2 ; COVID-19 ; pandémie