



**HAL**  
open science

**Effet de l'analgésie ciblée à objectif d'ANI  
(Analgesia/Nociception Index) pendant l'anesthésie  
générale sur la douleur postopératoire immédiate et  
l'hémodynamique peropératoire : protocole pour une  
étude multicentrique randomisée contrôlée**

Adrien Michalot

► **To cite this version:**

Adrien Michalot. Effet de l'analgésie ciblée à objectif d'ANI (Analgesia/Nociception Index) pendant l'anesthésie générale sur la douleur postopératoire immédiate et l'hémodynamique peropératoire : protocole pour une étude multicentrique randomisée contrôlée. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03564207

**HAL Id: dumas-03564207**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03564207v1>**

Submitted on 10 Feb 2022

**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 CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MICHALOT, Adrien, Pierre-Louis, Fernand

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2021

TITRE DE LA THÈSE

Effet de l'analgésie ciblée à objectif d'ANI (Analgesia/Nociception Index) pendant l'anesthésie générale sur la douleur postopératoire immédiate et l'hémodynamique peropératoire : protocole pour une étude multicentrique randomisée contrôlée

Directeur de thèse : Docteur BOSELLI Emmanuel, Service d'anesthésie, Centre hospitalier Pierre Oudot, Bourgoin-Jailleu, Université Claude Bernard Lyon I

Président du jury : Monsieur BAZIN Jean-Étienne, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur FUTIER Emmanuel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Monsieur JABAUDON-GANDET Matthieu, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MICHALOT, Adrien, Pierre-Louis, Fernand

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2021

TITRE DE LA THÈSE

Effet de l'analgésie ciblée à objectif d'ANI (Analgesia/Nociception Index) pendant l'anesthésie générale sur la douleur postopératoire immédiate et l'hémodynamique peropératoire : protocole pour une étude multicentrique randomisée contrôlée

Directeur de thèse : Docteur BOSELLI Emmanuel, Service d'anesthésie, Centre hospitalier Pierre Oudot, Bourgoin-Jailleu, Université Claude Bernard Lyon I

Président du jury : Monsieur BAZIN Jean-Étienne, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur FUTIER Emmanuel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Monsieur JABAUDON-GANDET Matthieu, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

## UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

---

PRÉSIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITÉ D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRÉSIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITÉ BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ et  
PRÉSIDENT DU CONSEIL ACADÉMIQUE PLENIER  
PRÉSIDENT DU CONSEIL ACADÉMIQUE RESTREINT  
VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRÉSIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRÉSIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

DOYENS HONORAIRES : **DETEIX** Patrice

: **CHAZAL** Jean

DOYEN : **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE : **ROBERT** Gaëlle

### 1 LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

---

#### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

#### **PROFESSEURS ÉMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS-PRATICIENS HOSPITALIERS

### PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique



**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique Et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS**

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAÎTRES DE CONFÉRENCES  
HORS CLASSE***

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFÉRENCES DE  
1ère CLASSE***

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie

M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DE  
2ème CLASSE**

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène  
Mme LAPORTE Catherine  
M. LOLIGNIER Stéphane  
Mme MARTEIL Gaëlle  
M. PINEL Alexandre

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Neurosciences – Neuropharmacologie  
Biologie de la Reproduction  
Nutrition Humaine

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS**

M. TANGUY Gilles  
M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Général

## 2 REMERCIEMENTS

---

### **Monsieur le Professeur Jean-Étienne BAZIN**

Je vous remercie de votre accompagnement sur ce chemin, parfois escarpé, du choix du sujet de thèse. Vous m'avez donné le coup de pouce qu'il me fallait au moment où je me trouvais sur les genoux (et son ALR), m'évitant de finir sur les rotules. Le sujet que vous m'avez proposé est l'essence même de notre métier, la gestion de la douleur et l'amélioration du bien-être des patients.

### **Monsieur le Professeur Emmanuel FUTIER**

Je vous suis reconnaissant de votre implication dans notre formation clinique afin que les internes d'aujourd'hui soient les médecins de demain mais aussi dans notre formation scientifique en nous initiant à la recherche. La patience et la pédagogie dont vous faites preuve chaque jour auront beaucoup compté dans ma formation. C'est un grand plaisir pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail.

### **Monsieur le Professeur Matthieu JABAUDON-GANDET**

Nous n'avons malheureusement pas eu le plaisir de travailler beaucoup ensemble mais votre bienveillance et votre patience à toute épreuve sont une inspiration pour moi. C'est avec joie que je soumetts ce travail à votre jugement, en espérant qu'il soit à la hauteur de vos attentes.

**Monsieur le Docteur Emmanuel BOSELLI**

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé en me partageant le fruit de votre travail sur ce sujet qui vous tient tant à cœur. La pandémie nous aura contraint à « télétravailler » ensemble, et ce toujours avec beaucoup de disponibilité et de bonne humeur. La rigueur et la pédagogie qui vous animent auront rendu ce travail d'autant plus agréable. En espérant que le dur labeur d'encadrer un interne clermontois n'aura pas été qu'une expérience nociceptive.

### 3 DÉDICACES PERSONNELLES

---

À **mes parents** qui m'ont soutenu dans toutes les épreuves que sont les études de médecine, de la PACES à la thèse en passant par l'ECN. Vous n'êtes pas du milieu médical mais votre aide a été un grand bol d'air frais. C'est à vous que je dois une grande partie des valeurs qui m'ont été transmises. « Pense à ramener les Tupperware » a été la phrase que j'ai le plus entendu ces dernières années.

À ma sœur **Léa**, dont le parcours me rend fier chaque jour. Ton expérience en gériatrie t'a armée de patience face aux déboires informatiques des parents. Ton abnégation et ton caractère ont fait de toi une grande personne.

À **Pauline** qui a été ma plus belle rencontre à Moulins. Tu m'as épaulé dans les moments difficiles, de doute, et tu as fait de moi un homme comblé. Tu m'as écouté lorsque je « rouméguais » et tu supportes chaque jour mon caractère de cochon.

À **Robert** et **Claude** qui suivent mon parcours depuis mon plus jeune âge et qui rendent mes parents heureux.

À **Isabelle** et **Jean-Paul** qui sont des beaux-parents en or, d'une gentillesse rare. À **Gaëtan**, **Angélique**, **Fanny**, **Damien** et leurs enfants (**Léonie**, **Baptiste**, **Maël** et **Louise**) qui m'ont accueilli dans la famille avec beaucoup de bienveillance.

À **Maxime** qui n'est pas qu'anesthésiste-réanimateur mais aussi démolisseur, carreleur, maçon, peintre, plaquiste, jardinier... En bon auvergnat que tu es, ta radinerie m'a obligé à creuser une tranchée à la main. Et à **Cat** qui doit supporter au quotidien cet énergumène hyperactif.

À **JC** et **Audrey** avec qui j'ai eu mes plus beaux fous-rires. Vous avez égayé cette année à Montluçon. Mention spéciale à **Pedro** et **JC** pour les fusées VBS lancées du toit d'un endroit dont on taira le nom.

À **Anaïs** pour sa joie de vivre et son côté complètement déjanté qui me fait tant rire.

À mes amis du lycée, **Mathieu**, **Thibaut**, **Camille K**, **Léa**, **Elodie**, **Marie**, **Walid**, **Laurie**, **Thomas** et **Camille H** qui chacun à leurs façons sont une preuve de réussite.

À la meilleure promo du monde, **Maxime** (qui a déjà son éloge plus haut), **Vianney**, **Caro**, **Aissa**, **Marion**, **Yoann**, **Lucile**, **Clotilde**, **Côme**, **Arthur**, **François**, **Manon**, **Gauthier** et **Alexandra**.

Aux équipes médicales et paramédicales présentes auprès de nous toutes ces années.

À **Lucie**, **Jules**, **Bertille**, **Camille**, **Ugo**, **Benoît**, **Renaud** et toute l'équipe du NHE qui supportent nos inventions et accents avec **Louis**, **Vianney**, **JB** et **Ando**. Hâte de faire ce « pestacle » de fin d'année.

À **Valentin**, **Clémence**, **Clément** et **Dina** pour ces bons moments passés au CJP.

Je remercie aussi **Thomas Godet** pour son implication auprès des internes et son humour, les ARCs du pôle qui m'ont grandement aidées sur ce travail.

## Table des matières

1	LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT .....	3
2	REMERCIEMENTS.....	10
3	DÉDICACES PERSONNELLES.....	12
4	LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	17
5	Liste des abréviations.....	18
6	Douleur.....	19
6.1	Physiologie (1–4) .....	19
6.1.1	Récupération du stimulus nociceptif en périphérie ou transduction .....	19
6.1.2	Transmission du signal dans la corne postérieure de la moelle.....	21
6.1.3	La perception du stimulus nociceptive.....	23
6.1.4	La modulation de la douleur .....	24
6.1.5	Hyperalgésie postopératoire (5–8).....	25
6.1.6	Sensibilisation périphérique.....	26
6.1.7	Sensibilisation centrale (12,13) .....	27
6.1.8	Rôle du système nerveux autonome (16) .....	27
6.2	Douleur postopératoire.....	28
6.2.1	Facteurs de risques de douleur postopératoire (17,19).....	28
6.2.2	Évaluation de la douleur.....	30
7	Monitoring peropératoire de la nociception (25,26) .....	31
7.1	Intérêt du monitoring .....	31
7.2	<i>Surgical Pleth Index (SPI)</i> (25).....	32
7.3	Pupillométrie .....	33
7.4	Conductance cutanée.....	33
7.5	CARDEAN (25).....	33
7.6	NoL.....	34
7.7	ANI (25,26,32).....	34
7.7.1	Limitations de l'ANI .....	35
7.7.2	Validité de l'ANI chez les patients éveillés .....	36
7.7.3	Validité de l'ANI chez les patients de réanimation.....	36
7.7.4	Validité chez les patients sous anesthésie générale .....	36
7.7.5	Capacité de prédiction.....	36
8	Rémifentanyl .....	37
8.1	Mode d'action des opiacés.....	37
8.2	Pharmacologie (44) .....	38
8.3	Hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO).....	39



8.4	Stabilité hémodynamique .....	39
9	Pourquoi GOALDAN.....	39
10	Protocole GOALDAN.....	40
10.1	Title.....	40
10.2	Names of protocol contributors.....	41
10.3	Abstract .....	41
10.4	Administrative information .....	42
10.5	Introduction.....	44
10.5.1	Background and rationale {6}.....	44
10.5.2	Objective {7}.....	46
10.5.3	Trial design {8}.....	47
10.6	Methods: Participants, interventions and outcomes.....	47
10.6.1	Study setting {9} .....	47
10.6.2	Eligibility criteria {10}.....	47
10.6.3	Who will take informed consent? {26a}.....	48
10.7	Interventions .....	49
10.7.1	Explanation for the choice of comparators {6b} .....	49
10.7.2	Intervention description {11a} .....	49
10.7.3	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions {11b} .....	50
10.7.4	Strategies to improve adherence to interventions {11c}.....	50
10.7.5	Relevant concomitant care permitted or prohibited during the trial {11d} .....	50
10.7.6	Provisions for post-trial care {30}.....	51
10.7.7	Outcomes {12}.....	51
10.7.8	Participant timeline {13}.....	52
10.7.9	Sample size {14}.....	52
10.7.10	Recruitment {15} .....	52
10.8	Assignment of interventions: allocation .....	53
10.8.1	Sequence generation {16a} .....	53
10.8.2	Concealment mechanism {16b} .....	53
10.8.3	Implementation {16c}.....	53
10.9	Assignment of interventions: Blinding .....	53
10.9.1	Who will be blinded {17a} .....	53
10.9.2	Procedure for unblinding if needed {17b}.....	54
10.10	Data collection and management .....	54
10.10.1	Plans for assessment and collection of outcomes {18a}.....	54
10.10.2	Plans to promote participant retention and complete follow-up {18b}.....	54

10.10.3	Data management {19} .....	54
10.10.4	Confidentiality {27}.....	55
10.10.5	Plans for collection, laboratory evaluation and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in this trial/future use {33} .....	55
10.11	Statistical methods .....	55
10.11.1	Statistical methods for primary and secondary outcomes {20a}.....	56
10.11.2	Interim analyses {21b}.....	58
10.11.3	Methods for additional analyses (e.g. subgroup analyses) {20b} .....	58
10.11.4	Methods in analysis to handle protocol non-adherence and any statistical methods to handle missing data {20c}.....	58
10.11.5	Plans to give access to the full protocol, participant level-data and statistical code {31c}	58
10.12	Oversight and monitoring .....	58
10.12.1	Composition of the coordinating center and trial steering committee {5d}.....	58
10.12.2	Composition of the data monitoring committee, its role and reporting structure {21a}	59
10.12.3	Adverse event reporting and harms {22} .....	59
10.12.4	Frequency and plans for auditing trial conduct {23}.....	59
10.12.5	Plans for communicating important protocol amendments to relevant parties (e.g. trial participants, ethical committees) {25}.....	59
10.12.6	Dissemination plans {31a}.....	60
10.13	Discussion .....	60
10.14	Trial status .....	61
10.15	Declarations.....	61
10.15.1	Acknowledgments .....	61
10.15.2	Authors' contributions {31b}.....	61
10.15.3	Funding {4}.....	62
10.15.4	Availability of data and materials {29} .....	62
10.15.5	Ethics approval and consent to participate {24} .....	62
10.15.6	Consent for publication {32}.....	63
10.15.7	Competing interests {28}.....	63
10.16	Author's information .....	63
10.16.1	Affiliations.....	63
10.16.2	Corresponding author .....	64
11	Discussion .....	68
12	Conclusion .....	72
13	Références bibliographiques .....	75

14	ANNEXES.....	81
15	SERMENT D'HIPPOCRATE .....	84

#### 4 LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

---

Table I. Participant timeline .....	64
Figure 1. Study protocol diagram .....	66

## 5 Liste des abréviations

---

- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ANI : Analgesia/Nociception Index
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- APAIS : Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale
- ASA score : American Society of Anesthesiologists score
- ASC : Aire Sous la Courbe
- ATP : Adénosine TriPhosphate
- BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
- CARDEAN : CARdiovascular DEpth of ANesthesia
- CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide
- eCRF : Electronic Case-Report Form
- ENS : Echelle Numérique Simple
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- EVS : Echelle Verbale Simple
- GOALDAN : GOAL-Directed Analgesia
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HIO : Hyperalgésie Induite par les Opioïdes
- IASP : International Association for the Study of Pain
- ICU : Intensive Care Unit
- MAC : Minimal Alveolar Concentration
- NGF : Nerve Growth Factor
- NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
- NO : Monoxyde d'azote
- NoL : Nociception Level
- NRS : Numerical Rating Scale
- PACU : Post-Anesthesia Care Unit
- POMS : Postoperative Morbidity Survey
- RE : Response Entropy
- SE : State Entropy
- SNA : Système Nerveux Autonome
- SPI : Surgical Pleth Index
- SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle
- TRP : Transient Receptor Potential
- TTXr : Tétrodoxyne-résistant
- TTXs : Tétrodoxyne-sensible

## 6 Douleur

---

La douleur est définie selon l'IASP<sup>1</sup> comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». La douleur est donc une expérience complètement subjective, influencée à divers degrés par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.

### 6.1 Physiologie (1-4)

La douleur joue un rôle de protection de l'organisme en agissant comme une alerte face à un danger potentiellement délétère. La finalité reste l'élimination du danger par retrait (réflexe spinal), fuite (réflexe conditionné) ou encore orientation vers la zone douloureuse. Le mécanisme douloureux prend donc tout son sens lors d'une stimulation brève. La boucle d'intégration douloureuse fait intervenir différents acteurs neuronaux. La douleur est une expérience reposant sur quatre composantes principales :

- Sensoridiscriminative
- Affective
- Cognitive
- Comportementale

#### 6.1.1 Récupération du stimulus nociceptif en périphérie ou transduction

Le signal nociceptif est récupéré par un neurone afférent primaire appelé nocicepteur. C'est un protoneurone qui ne possède pas de dendrites au sens propre du terme mais un long axone avec des ramifications à ses deux extrémités, ce qui permet d'expliquer les phénomènes de

---

<sup>1</sup> International Association for the Study of Pain

recouvrement dû au chevauchement des fibres avec les fibres voisines. Les afférences des nocicepteurs sont présentes dans tous les tissus et les corps cellulaires sont situés dans la chaîne ganglionnaire paravertébrale. Contrairement à certains neurones primaires, les nocicepteurs conduisent le signal douloureux une fois un certain seuil nociceptif atteint.

Il existe plusieurs types de récepteurs classés en fonction de leur diamètre et de leur myélinisation ou non.

- Les fibres myélinisées de moyen calibre appelées A $\delta$  transmettent un premier signal rapide ( $\approx 30$  m/s) avec une topographie précise (nociception phasique). Ces fibres sont divisibles en deux sous-groupes. Les type I sont plus sensibles aux stimuli mécaniques et chimiques alors que les type II ont un seuil de déclenchement plus bas aux stimuli thermiques.
- Les fibres non myélinisées de petit calibre appelées C qui transmettent un second signal plus lent ( $< 2$  m/s) de topographie plus grossière entraînant une douleur plus diffuse (nociception tonique). Les fibres C sont elles-mêmes subdivisibles en deux groupes, les fibres peptidergiques sécrétant de la substance P, du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) ainsi que du NGF et les fibres non peptidergiques sécrétant du BDNF et possédant des récepteurs à l'ATP. Les premières ont des canaux sodiques tétrodontoxine-sensible (TTXs) contrairement aux secondes qui expriment majoritairement des canaux tétrodontoxine-résistant (TTXr).

Les stimuli nociceptifs d'ordre mécaniques, thermiques, chimiques, etc, sont convertis en signaux électriques médiés par des canaux ioniques spécifiques et des récepteurs liés aux protéines G. L'ouverture de ces canaux permet l'entrée d'ions sodium et calcium dans la cellule et la fermeture est responsable d'une hyperpolarisation. Il existe d'autres canaux

comme ceux de la famille des TRP (*Transient Receptor Potential*) qui sont spécialisés dans la traduction en signal électrique des stimuli thermiques (TRPV1 pour la chaleur et TRPM8 pour le froid par exemple) ou encore des canaux potassiques et voltage dépendants.

Il existe donc une multitude de canaux ioniques et non ioniques servant de transducteurs du signal nociceptif présents à la périphérie des terminaisons nociceptives.

Les douleurs de type inflammatoire, comme les douleurs postopératoires notamment, ne peuvent pas être complètement expliquées par les mécanismes ci-dessus. Il existe une sensibilisation des fibres nociceptives par des médiateurs inflammatoires qui explique la persistance de la douleur malgré l'arrêt du stimulus nociceptif. Ces médiateurs sont représentés par les bradykinines, les prostaglandines, les leucotriènes, la substance P, la sérotonine, l'histamine, le CGRP, les purines, les cytokines, les chimiokines et les neurotrophines comme le *Nerve Growth Factor* (NGF). Cette « soupe » inflammatoire permet de comprendre l'effet antalgique des anti-inflammatoires par inhibition des prostaglandines notamment.

#### 6.1.2 Transmission du signal dans la corne postérieure de la moelle

La moelle spinale est divisée en deux parties, la substance blanche et la substance grise, elle-même subdivisée en corne antérieure, motrice, et corne postérieure, sensorielle. Cette substance grise peut être divisée en dix couches, six dans la corne postérieure, trois dans la corne antérieure et une couche constituant la zone péri-épendymaire. La plupart des fibres nociceptives se terminent dans les couches superficielles I et II, mais une partie se prolonge dans les couches profondes voire remonte via le tractus de Lissauer sur plusieurs étages spinaux.



Dans la corne postérieure, le signal va être transmis via la première synapse au second neurone avant d'être projeté au niveau cérébral. La moelle reste une zone de modulation et d'intégration sensorielle. Cette zone contient quatre composantes neuronales :

- La terminaison du premier neurone
- Les interneurones excitateurs et inhibiteurs
- Le second neurone afférent
- Les voies descendantes modulatrices

Ces neurones secondaires sont de plusieurs ordres :

- Les neurones nociceptifs spécifiques situés plutôt dans les couches superficielles et qui ne répondent qu'à des stimulations de haute intensité. Ces neurones ne codent pas l'intensité douloureuse mais permettent une bonne discrimination spatiale. Leur action est thalamique ou parabrachio-amygdalienne, permettant donc une discrimination spatiale et la mise en route des réflexes conditionnés. Les processus de sensibilisation centrale n'ont que peu d'influence sur ce type de neurones.
- Les neurones nociceptifs non spécifiques, appelés aussi neurones polymodaux ou neurones à convergence, qui eux se situent en grande majorité dans les couches profondes. Ces neurones répondent à des signaux de faible et de haute intensité, avec une réponse proportionnelle à l'intensité de la stimulation, permettant donc un codage de l'intensité nociceptive. L'existence de ce type de neurones permet d'expliquer les phénomènes de douleur projetée puisqu'un même neurone reçoit les afférences de plusieurs territoires.

La transmission synaptique se fait via une libération de glutamate.

Les axones des neurones secondaires se projettent le long des voies ascendantes vers les noyaux supraspinaux controlatéraux.

### 6.1.3 La perception du stimulus nociceptive

Le signal nociceptif doit être intégré par le cortex pour être considéré comme douloureux. Un premier tri s'opère au niveau des structures supraspinales avec principalement la mise en jeu du thalamus ventropostérolatéral (voie spinothalamique latérale ou lemniscale), spécialisé dans les stimuli tactiles et nociceptifs. L'information récupérée via les neurones spinothalamiques est intégrée selon une organisation somatotopique et participe à la composante sensoridiscriminative de la douleur.

Une partie du signal spinal passe le long des voies spinoréticulothalamiques jusqu'au thalamus médian. Ces sites relais, via le noyau gigantocellulaire et cunéiforme ainsi que la substance grise périaqueducale, permettent l'exécution des mécanismes de protection et d'alerte en activant les centres cardio-respiratoires, en préparant une réponse motrice et émotionnelle ou encore en stimulant les centres d'éveil. C'est donc l'existence de ces voies qui permet d'expliquer les phénomènes cliniques que l'on peut observer lors de stimuli chirurgicaux chez les patients sous anesthésie générale. De même, il existe des voies spinohypothalamiques et spinoparabrachiohypothalamique qui interviennent dans les réactions végétatives.

Enfin, une partie de l'information intègre le système limbique via le faisceau spinopontoamygdalien. Ce dernier jouerait un rôle dans la composante affective de la douleur.

Une fois le signal traité par ce premier filtre supraspinal, les neurones du thalamus ventropostérolatéral transmettent le stimulus aux aires somesthésiques du cortex pariétal permettant la perception douloureuse de l'influx nociceptif. Les noyaux encéphaliques

projetent leurs axones dans les cortex préfrontal, insulaire et cingulaire antérieur, permettant une réponse motrice élaborée.

#### 6.1.4 La modulation de la douleur

Il existe des boucles de contrôle et de modulation de la stimulation nociceptive.

Au niveau de la corne postérieure de la moelle, des mécanismes réalisent une balance entre signaux activateurs d'origine périphérique, représentés par les fibres A $\delta$  et C, et signaux inhibiteurs d'origine périphérique (fibres A $\beta$ ) et supraspinal. Cette balance est appelée théorie du « *gate control* ». La douleur ne sera ressentie que si la balance activation/inhibition penche en faveur, soit par excès de nociception soit par défaut d'inhibition. Ainsi, l'activation des fibres A $\beta$  entrainera via un interneurone une inhibition du signal nociceptif au niveau des neurones polymodaux. À l'inverse une stimulation importante des fibres A $\delta$  et C inhibera l'activité de l'interneurone ou activera un interneurone facilitateur et favorisera la transmission du signal.

Les interneurones spinaux ne sont pas les seuls mécanismes de modulation de l'influx nociceptif. Le contrôle du signal se fait aussi via les voies descendantes sérotoninergiques partant de la substance grise périaqueducule d'un côté et des noyaux du raphé magnus, paragigantocellulaire et gigantocellulaire de l'autre. Ces structures sont à l'origine d'un effet analgésique via un contrôle inhibiteur sur les neurones nociceptifs non spécifiques. Ces voies descendantes sérotoninergiques permettent une boucle de rétrocontrôle à l'initiative d'un système analgésique endogène. Cette voie serait sensible à l'action des opiacés. Un système descendant noradrénergique pourrait aussi être impliqué dans l'inhibition du stimulus douloureux, via le locus cœruleus. Des récepteurs  $\alpha$ 2-noradrénergiques présents dans la

corne postérieure de la moelle pourraient expliquer les effets analgésiques de certains agonistes  $\alpha 2$ -noradrénergiques.

Ces deux voies inhibitrices sont ensuite mises en concurrence avec les contrôles activateurs descendants présents au niveau du tronc cérébral permettant donc une modulation fine du signal.

Enfin, il existe un contrôle inhibiteur diffus induit par une autre stimulation nociceptive. De la même manière que les voies descendantes sérotoninergiques réalisent une boucle de rétrocontrôle spinobulbospinale, ce contrôle inhibiteur permet d'inhiber un stimulus nociceptif et donc de produire un effet analgésique, ceci à la condition qu'un autre territoire soit le siège d'une stimulation nociceptive (phénomène de contre irritation). Ce phénomène permettrait d'aider à l'extraction d'un stimulus douloureux au milieu d'un bruit de fond représenté par l'activité somesthésique de base.

#### 6.1.5 Hyperalgésie postopératoire (5–8)

Bien que l'anesthésie générale permette la suppression de la douleur peropératoire, le système nerveux continue de recevoir une multitude de signaux nociceptifs en lien avec l'agression chirurgicale. La période postopératoire est marquée par l'apparition d'un processus inflammatoire qui fait suite à des lésions mécaniques.

L'hyperalgésie se définit soit par un abaissement du seuil nociceptif avec l'apparition d'une douleur plus forte pour un stimulus équivalent, soit par une allodynie, c'est-à-dire l'apparition d'une douleur spontanée ou pour un stimulus non nociceptif.

En postopératoire, une distinction peut être faite entre l'hyperalgésie primaire à proximité de la zone chirurgicale, à la fois mécanique et thermique, en lien avec les processus chimiques

locaux notamment, et l'hyperalgésie secondaire qui s'explique par le réflexe d'axone et la sensibilisation centrale.

#### 6.1.6 Sensibilisation périphérique

Lors d'une agression tissulaire comme un acte de chirurgie par exemple, les lésions cellulaires et l'activation des cellules sanguines entraînent la libération de médiateurs nociceptifs comme la libération d'ions  $H^+$  (entraînant des modifications locales du pH) et  $K^+$ , de bradykinine ou encore de sérotonine. Ces substances déclenchent l'activation de cascades de médiateurs pro-nociceptifs (prostaglandines, NGF, BDNF, cytokines...) qui vont participer à la sensibilisation de la fibre nociceptive en entraînant la surexpression des canaux sodiques et donc en abaissant le seuil à partir duquel un stimulus devient nociceptif. Enfin, la sécrétion par la fibre de substances endogènes comme la substance P ou encore des acides aminés excitateurs peut amplifier le stimulus par activation rétrograde (aussi appelé réflexe d'axone).

Lors des phénomènes de chronicisation de la douleur, une participation du système orthosympathique entraînerait une sensibilisation plus durable.

En pratique, les AINS seraient une thérapeutique de choix afin de lutter contre ces phénomènes de sensibilisation périphérique. En effet, leur mécanisme d'action permet de bloquer la voie des prostanoides.

L'anesthésie locorégionale pourrait prévenir la sensibilisation périphérique notamment par le blocage de l'activation rétrograde (9). Partant de ce principe, les blocs de longue durée d'action prennent tous leur sens puisqu'une fois l'anesthésie levée, le processus d'activation rétrograde reprend.

Enfin, l'usage d'antagonistes d'acides aminés excitateurs comme le NMDA est une autre façon de lutter contre la sensibilisation. Cela explique pourquoi la kétamine possède un rôle anti-hyperalgésique (10,11).

#### 6.1.7 Sensibilisation centrale (12,13)

La sensibilisation centrale est le résultat d'une hyperactivité et d'une hypersensibilité des neurones multimodaux. Ce processus de sensibilisation est encore une fois associé à l'activation des récepteurs NMDA. En effet, lorsque la stimulation devient plus soutenue, la levée du bloc magnésien intracanalair rend les récepteurs de type NMDA activable. Physiologiquement, la dépolarisation membranaire soutenue participe probablement au codage de l'intensité du stimulus nociceptif aussi appelé sommation temporelle (ou *wind-up*). Une activation durable des récepteurs NMDA concourt à la sensibilisation du neurone à convergence avec des phénomènes de potentialisation à long terme qui peuvent être observés au niveau supraspinal au stade de la chronicisation de la douleur (14,15).

Enfin, les voies des prostaglandines et du NO sont impliquées dans les phénomènes de sensibilisation par effet stimulant rétrograde sur la fibre.

#### 6.1.8 Rôle du système nerveux autonome (16)

Les efférences du système nerveux autonome (SNA) et les afférences nociceptives sont intrinsèquement liées à plusieurs niveaux. En effet, le système nerveux sympathique prend une part prépondérante dans la réponse de l'organisme à la menace comme le stress chirurgical. Le SNA, en intégrant au niveau cortical le stimulus nociceptif, permet de préparer notamment le système cardiovasculaire à l'agression, ce qui se traduit en pratique par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Le SNA peut moduler la sensation de douleur en rapport avec un influx nociceptif via les voies de contrôle corticales

inhibitrices noradrénergiques et sérotoninergiques citées plus haut et par relargage d'opioïdes endogènes au contact des récepteurs du nocicepteur. Il est à noter qu'au niveau cortical, le SNA est pourvu de nombreux récepteurs opioïdiques  $\mu$ , le rendant sensible aux opiacés. Le SNA joue donc un rôle majeur dans la réponse à l'agression au sens large, en préparant le corps au combat avec notamment l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la sudation, ainsi qu'une diminution du diamètre pupillaire. C'est sur ce principe que sont basés la plupart des moniteurs de la nociception actuellement sur le marché, en obtenant des signes mesurables reflétant l'état du système nerveux sympathique. À l'inverse un tonus parasympathique prédominant correspond plutôt à un état de « confort » et c'est sur cette mesure de l'état du système parasympathique que se base le monitoring de l'ANI.

## 6.2 Douleur postopératoire

La douleur postopératoire reste une problématique majeure puisque selon l'*American Pain Society*, près de 80% des patients ressentiront des douleurs postopératoire et environ 75% d'entre eux expérimenteront des douleurs modérées à sévères (17). Par ailleurs, l'intensité des douleurs postopératoires n'est pas corrélée à la « lourdeur » de la chirurgie. En effet, dans une étude, il est mis en évidence que 20 à 40% des patients souffrent de douleurs post opératoires modérées à sévères et ce même pour des chirurgies dites « mineures » (18).

### 6.2.1 Facteurs de risques de douleur postopératoire (17,19)

Les facteurs de risque et de prédiction des douleurs postopératoires sont nombreux et variés et font intervenir plusieurs dimensions comme la génétique, la neurobiologie mais aussi la psychologie et l'environnement.

En effet, une méta-analyse semble montrer que l'âge joue un rôle dans la sensibilité à la douleur, les personnes âgées seraient alors plus sensibles aux stimuli mécaniques et moins aux stimulations thermiques que les personnes plus jeunes (20). De même, les systèmes de contrôle endogènes deviendraient alors moins efficaces avec l'âge (21). Les patients présentant des douleurs préopératoires sont aussi plus à risque de développer une douleur postopératoire plus intense. De même, l'état psychologique peut entraîner une dramatisation face à la perspective douloureuse entraînant une expérience plus péjorative de la période postopératoire. Il conviendra alors de dépister lors de la consultation d'anesthésie ces patients à risque.

Il est donc recommandé de rechercher une douleur préopératoire, la consommation d'opiacés au long cours, des facteurs chirurgicaux et psychiques.

Les facteurs chirurgicaux sont représentés par :

- Le type de chirurgie : il est reconnu que la thoracotomie, la sternotomie, la chirurgie mammaire ou encore les prélèvements de crête sont des interventions à risque de douleur chronique postopératoire.
- Les reprises chirurgicales, du fait d'un risque plus élevé de lésion nerveuse sur des tissus inflammatoires avec tous les risques de sensibilisation périphérique et d'hyperalgésie que cela entraîne.
- La présence de douleur préopératoire sur le site chirurgical.
- Une durée de chirurgie supérieure à trois heures.

L'anxiété, le stress ou encore la dépression jouent aussi un rôle majeur dans la prédiction des douleurs postopératoires. Le catastrophisme est à la fois un facteur de risque de douleur, notamment en chirurgie orthopédique, mais aussi de consommation accrue d'opiacés.



Le praticien possède dans son arsenal des questionnaires afin de dépister les patients à risque tel que le DN4 (ANNEXE I) dans le cadre des douleurs neuropathiques ou encore l'échelle d'APAIS (*Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale* - ANNEXE II) pour rechercher une anxiété ou un besoin d'information.

Dans la période postopératoire, le clinicien devra mettre l'accent sur l'identification des facteurs de risques de chronicisation tel qu'une intensité douloureuse postopératoire élevée, une prolongation inhabituelle des douleurs, l'apparition d'une douleur neuropathique ou encore des signes d'anxiété. Dans le cadre des douleurs neuropathiques un traitement devra être débuté précocement.

Dans le cas des patients douloureux chroniques avec notamment des opiacés au long cours, une attention particulière devra être portée au niveau de consommation habituelle en morphinique. Dans certains cas, il peut être proposé une consultation douleur avec un spécialiste. Des thérapeutiques non pharmacologiques peuvent être mises en place. Enfin, l'anesthésie locorégionale doit être considérée, lorsqu'elle est possible, puisqu'en plus de son effet analgésique, elle diminuera le risque de sensibilisation périphérique. Elle doit évidemment l'être chez tout patient non douloureux chronique pour les mêmes raisons.

#### 6.2.2 Évaluation de la douleur

La douleur étant une expérience subjective et chacun ayant une manière différente de l'exprimer, il conviendra de préférer des méthodes d'auto-évaluation, plus fiables que celles basées sur l'hétéroévaluation, qui ont tendance à la sous-estimation (22,23). De nombreuses méthodes d'évaluation ont alors vu le jour. Parmi toutes ces méthodes, l'échelle visuelle analogique (EVA) mêle simplicité, rapidité et fiabilité, c'est pourquoi cette dernière est considérée comme une des méthodes de référence. Toutefois, en contexte postopératoire,

l'échelle numérique simple (ENS) semble être plus simple d'utilisation tout en restant aussi efficace (24).

La liste des échelles d'auto-évaluation chez l'adulte validée par l'HAS comprend l'EVA, l'ENS ainsi que l'échelle verbale simple (EVS).

Une ENS s'interprète comme suit :

- 0 : absence de douleur
- De 1 à 3 : douleur faible
- De 4 à 5 : douleur modérée
- De 6 à 7 : douleur intense
- De 8 à 10 : douleur insupportable

## 7 Monitoring peropératoire de la nociception (25,26)

---

### 7.1 Intérêt du monitoring

Une anesthésie générale se compose classiquement d'un hypnotique, d'un analgésique et plus ou moins d'un paralysant musculaire en fonction des impératifs chirurgicaux et anesthésiques. En pratique courante, le monitoring de la narcose et de la curarisation sont fréquemment utilisés.

En effet, il existe maintenant depuis plusieurs années des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie basés notamment sur une analyse en temps réel de l'électroencéphalogramme. Ils permettent ainsi au clinicien d'adapter la posologie des agents hypnotiques, réduisant de ce fait le risque de mémorisation peropératoire d'une part, mais aussi d'autre part le risque de surdosage, pouvant être à l'origine de troubles cognitifs et de délirium postopératoire.

Deux technologies dominent le marché, l'index bispectral (BIS<sup>®</sup>, ASPECT Medical Systems, Newton, MA) et l'entropie (SE and RE, GE Healthcare Helsinki, Finlande). Ces deux moniteurs ont démontré leur capacité à évaluer l'état de conscience peropératoire sous hypnotiques intraveineux ou inhalés.

Le monitoring de la curarisation est quant à lui utilisé pour la très grande majorité des anesthésies générales utilisant un bloqueur musculaire, notamment pour la recherche d'une curarisation résiduelle en fin d'intervention.

Si l'on regarde les trois composantes principales d'une anesthésie générale, il paraît tout à fait licite de rechercher un moyen de monitorer la nociception peropératoire afin de pouvoir proposer une stratégie anesthésique personnalisée au besoin de chaque patient. Plusieurs moniteurs ont alors été développés ces dernières années, basés sur l'analyse du SNA afin de déterminer la balance nociception/antinociception.

### *7.2 Surgical Pleth Index (SPI) (25)*

Le *Surgical Pleth Index* (GE Healthcare, Helsinki, Finlande) permet l'analyse de l'amplitude de l'onde de pouls et de l'intervalle entre deux ondes de pouls. Ces derniers sont mesurés par photopléthysmographie, via une lumière infrarouge et un photodétecteur placés au niveau d'un doigt. Cette technologie mesure les variations de volume au sein de la microcirculation tissulaire. Les valeurs de SPI sont comprises entre 0 et 100, 0 indiquant un très bas niveau de stress et 100 indiquant un très haut niveau. Le SPI a montré sa capacité à détecter des stimuli nociceptifs sous anesthésie mais ce dernier présente quelques limitations à son usage puisqu'il peut être mis en défaut par la vasoconstriction, l'hypovolémie ou encore l'hypothermie qui restent des événements relativement fréquents en chirurgie.

### 7.3 Pupillométrie

La pupillométrie est basée sur l'analyse des variations du diamètre pupillaire au cours d'un stimulus nociceptif. Sa capacité à détecter des influx nociceptifs de manière plus sensible que les marqueurs cliniques classiques tels que la fréquence cardiaque ou encore la pression artérielle a déjà été démontrée (27,28). L'AlgiScan® (IDMed, Marseille, France) permet de détecter des variations du diamètre pupillaire, notamment une dilatation afin de mettre en évidence un défaut d'analgésie au moyen d'une caméra infrarouge. Un des inconvénients qui limite son usage est la nécessité d'avoir un accès aux yeux en permanence. De plus, ce monitoring ne permet pas vraiment d'évaluation en temps réel.

### 7.4 Conductance cutanée

La conductance cutanée monitorise l'activité du SNA via l'analyse de la conductance électrique cutanée en lien avec la sudation. Le système récupère le nombre de fluctuations de la conductance ainsi que l'amplitude de ces fluctuations. Si l'amplitude dépasse un certain seuil prédéfini, alors la variation est jugée significative. Certaines études ont montré la capacité de cette technologie à détecter un stress chirurgical sous anesthésie générale (29–31).

### 7.5 CARDEAN (25)

Le CARDEAN<sup>2</sup> (CARDEAN, Alpha-2 Ltd, Lyon, France) est basée sur la détection de l'inhibition du baroréflexe. Ce dernier détecte de petites élévations de pression artérielle suivie d'une tachycardie. En cas de balance nociception/antinociception adaptée, une élévation minime de la pression artérielle sera suivie d'une diminution de la fréquence cardiaque par mise en route du baroréflexe. Dans le cas contraire, l'inhibition du baroréflexe entraîne une augmentation

---

<sup>2</sup> CARdiovascular DEpth of ANalgesia

de la fréquence cardiaque et donc une diminution des intervalles RR analysés par le moniteur. Un chiffre élevé indique alors une forte activité sympathique.

#### 7.6 NoL

Le NoL<sup>3</sup> est une combinaison de multiples paramètres physiologiques. Le NoL prend en compte la fréquence cardiaque, la variabilité de la fréquence cardiaque, l'amplitude de l'onde de pouls, le niveau de conductance cutanée ainsi que le nombre de fluctuations de conductance. Tous ces paramètres permettent l'obtention de deux indexes, le NoL<sub>linear</sub> basé sur un modèle de régression linéaire et le NoL<sub>non-linear</sub> basé sur une régression non linéaire. Il a alors été mis en évidence que l'index NoL<sub>non-linear</sub> augmentait significativement lors de stimuli nociceptif mineur à majeur alors que l'index basé sur un modèle linéaire ne parvenait pas à détecter les stimuli mineurs.

#### 7.7 ANI (25,26,32)

L'ANI<sup>4</sup> (Mdoloris Medical Systems, Lille, France) explore, contrairement aux autres moniteurs disponibles dans le commerce, la voie parasympathique. Le principe de fonctionnement repose sur la variabilité de la fréquence cardiaque par influence de l'arythmie sinusale respiratoire. Le moniteur détecte alors les pointes R sur l'ECG afin de reconstruire un intervalle RR et d'en analyser les séries. Les séries RR sont alors filtrées pour ne garder que les variations en lien avec le tonus parasympathique influencé par le cycle respiratoire. Lors d'un tonus parasympathique prédominant, il est observé une augmentation brève de la fréquence cardiaque et donc une diminution de l'intervalle RR à l'inspiration. Ceci définit donc l'arythmie sinusale respiratoire. En cas d'augmentation du tonus sympathique, il est observé une

---

<sup>3</sup> Nociception Level

<sup>4</sup> Analgesia/Nociception Index

augmentation de la fréquence cardiaque mais l'arythmie sinusale respiratoire devient anecdotique. Les séries RR perdent alors en variabilité.

Les valeurs ANI sont ensuite normalisées, et les valeurs minimales et maximales sont détectées, permettant le calcul de l'aire sous la courbe (ASC). L'ASC est calculée dans 4 sous-groupes de 16 secondes (A1, A2, A3 et A4). L'ASC<sub>min</sub> correspond alors à la sous surface la plus petites des quatre alors que l'ASC<sub>tot</sub> représente la somme de ces quatre sous-surfaces. Les valeurs normalisées sont comprises entre -0,1 et 0,1 n.u (*normalized unit*). La valeur maximale d'ASC<sub>tot</sub> étant de 12,8 s (0,2 n.u x 64 s), le rapport ASC<sub>tot</sub>/12.8 permet d'obtenir une valeur comprise entre 0 et 1. Le calcul de l'ANI suit la formule suivante :  $ANI = 100 * \frac{(5,1 * ASC_{min} + 1,2)}{12,8}$ .

Les valeurs correctives de 5,1 et de 1,2 ayant été déterminées sur une base de données de 200 patients. Le moniteur affiche alors une valeur comprise entre 0 et 100 permettant de refléter le tonus relatif parasympathique. Une valeur proche de 0 reflète une activité parasympathique diminuée alors qu'une valeur proche de 100 traduit une activité parasympathique prédominante. Deux valeurs sont exprimées par le moniteur, l'ANI instantané (ANI<sub>i</sub>) et l'ANI moyen (ANI<sub>m</sub>), ce dernier étant une valeur moyennée sur 120 à 240 s.

#### 7.7.1 Limitations de l'ANI

L'ANI peut être mis en défaut dans un certains nombres de cas. En effet, l'arythmie cardiaque, la présence d'un stimulateur cardiaque, l'apnée, un cycle respiratoire inférieur à 8 cycles par minute, les pathologies pouvant affecter le SNA telles que l'épilepsie ou la dysautonomie ou encore certains médicaments comme l'atropine ou l'éphédrine rendent les valeurs ininterprétables de manière permanente ou transitoire (dans le cas des agents pharmacologiques).

### 7.7.2 Validité de l'ANI chez les patients éveillés

L'ANI a su montrer sa capacité à détecter des stimuli nociceptifs chez les patients éveillés. En effet plusieurs études ont permis de mettre en évidence des variations d'ANI dans des situations douloureuses comme lors du travail obstétrical. Une relation linéaire négative entre EVA et ANI a alors été démontrée (33).

### 7.7.3 Validité de l'ANI chez les patients de réanimation

Une étude française a voulu éprouver la capacité de l'ANI à détecter des phénomènes nociceptifs chez des patients de réanimation profondément sédatisés. Dans cet essai clinique ayant inclus 41 patients, les valeurs d'ANI ont significativement diminué lors de soins considérés comme douloureux, et ce même chez les patients traités par amines vasoactives qui auraient pu perturber les valeurs (34).

### 7.7.4 Validité chez les patients sous anesthésie générale

L'effet sur la capacité de détection de l'ANI de nombreux agents hypnotiques et analgésiques a été longuement étudié. En effet, l'ANI moyen diminue significativement lors de l'intubation ou après l'incision chirurgicale et ré-augmente lors de l'administration de morphiniques (35–37).

### 7.7.5 Capacité de prédiction

L'ANI semble capable de prédire les réactions hémodynamiques. En effet, les variations dynamiques d'ANI sur une minute permettaient de prédire une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque dans les cinq minutes suivantes (38). Par ailleurs la capacité prédictive de l'ANI ne semble pas se cantonner aux seules variations hémodynamiques. Une relation linéaire négative a été retrouvée entre ANI et ENS en salle de

surveillance post-interventionnelle (SSPI) après une anesthésie générale. Un seuil d'ANI<sub>m</sub> ≤ 50 juste avant l'extubation permettait de détecter de manière significative les patients qui présenteront une douleur modérée à sévère en en SSPI (39). De la même façon, un seuil d'ANI<sub>m</sub> ≤ 57 permettait de discriminer avec une bonne sensibilité et spécificité les patients qui auront une douleur modérée à sévère (ENS ≥ 3) et un seuil ≤ 48 pourrait détecter les patients avec une ENS ≥ 7 (40). À la lumière de ces études, l'ANI mesuré juste avant l'extubation semble être une aide non négligeable pour le praticien afin d'optimiser et de personnaliser sa prise en charge analgésique.

Une étude interventionnelle (41) comparant un monitoring par ANI (avec administration précoce de morphinique en fonction des valeurs d'ANI en fin d'intervention) à la surveillance clinique habituelle, n'est cependant pas parvenue à démontrer de différence entre les deux groupes. Ce résultat peut s'expliquer d'une part par un entretien par sévoflurane qui semble avoir un effet sur le SNA en atténuant ses réactions (42,43), et d'autre part par l'usage de fentanyl à l'induction et de morphine pendant l'entretien de l'anesthésie, dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques se prêtent peu à un monitoring en temps réel de la balance nociception/antinociception.

## 8 Rémifentanyl

---

### 8.1 Mode d'action des opiacés

Au niveau spinal, les opiacés ont une action préférentielle sur les fibres C. Les récepteurs opioïdiques  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  sont retrouvés sur les fibres peptidergiques. Les effets seraient à la



fois présynaptiques par la diminution de la libération de médiateurs, et postsynaptiques par hyperpolarisation membranaire.

À l'étage supraspinal, les récepteurs aux opioïdes sont présents sur la quasi-totalité du cerveau ce qui permet d'expliquer la relation entre analgésie opioïde et dépression respiratoire. De la même manière, les effets sur la vigilance peuvent s'expliquer par la présence importante des récepteurs  $\mu$ , tout comme la baisse de la sensoridiscrimination par l'action sur la voie parabrachioamygdalienne.

Au niveau périphérique, en contexte postopératoire, il est observé une surexpression des récepteurs  $\mu$ . De plus, en situation inflammatoire importante, les cellules sanguines inflammatoires sont capables de sécréter des opioïdes endogènes qui agissent sur les fibres nociceptives et participent à limiter le réflexe d'axone.

## 8.2 Pharmacologie (44)

Le rémifentanyl est un dérivé du fentanyl d'action rapide, agoniste sélectif des récepteurs  $\mu$ . Son délai d'action est de l'ordre d'une minute et à l'arrêt de la perfusion, son effet s'estompe entre 3 et 10 minutes. Le rémifentanyl semble avoir la même puissance analgésique que le fentanyl.

La perfusion de rémifentanyl présente un profil pharmacocinétique dose-dépendant. L'agent analgésique est à 70 % lié aux protéines plasmatiques. Il traverse facilement la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique.

Enfin, le rémifentanyl est métabolisé par les estérases plasmatiques. Le métabolite qui en résulte a une très faible activité opioïde et est majoritairement éliminé par voie urinaire, ce qui rend ce médicament très intéressant dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale.

Une des limites à son usage est le déficit inné ou acquis en cholinestérases plasmatiques.

### 8.3 Hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO)

L'HIO est définie par une baisse du seuil nociceptif. La douleur ressentie est alors augmentée. Ce phénomène a été mis en évidence lors de perfusion de rémifentanil (45,46). En effet, la cinétique rapide du rémifentanil a mis en exergue ce phénomène qui survient à l'arrêt de la perfusion de l'opioïde.

Une cascade activatrice à la stimulation des récepteurs  $\mu$  impliquant notamment la voie NMDA serait à l'origine de ce phénomène.

Un des moyens de prévention de l'HIO serait de diminuer la consommation d'opiacés à ce qui est strictement nécessaire afin de permettre une épargne morphinique. Le monitoring peropératoire de la nociception permettrait donc d'optimiser la perfusion d'opiacés et de limiter l'hyperalgésie dose dépendante au rémifentanil par exemple. Un autre moyen de prévention serait l'utilisation de kétamine pour son effet anti-NMDA. En effet, il a été mis en évidence que de petites doses de kétamine permettaient de prévenir le phénomène d'hyperalgésie induit par le rémifentanil (11).

Enfin, l'anesthésie locorégionale aurait un effet bénéfique sur la prévention de l'hyperalgésie, notamment par les besoins bien moindre en opiacés.

### 8.4 Stabilité hémodynamique

L'administration de rémifentanil guidée par objectif d'ANI a permis notamment d'obtenir une stabilité hémodynamique chez des patients pris en charge pour une chirurgie vasculaire (47).

## 9 Pourquoi GOALDAN

---

C'est donc à la lumière de tous ces éléments cités ci-dessus qu'a été pensée l'étude GOALDAN.

Chacun des éléments ci-dessous ont été réfléchis afin de proposer un schéma pertinent :

- Le choix du monitoring par ANI qui permet non seulement d'adapter les posologies de rémifentanil mais semble aussi capable de prédire la douleur postopératoire immédiate et pourrait donc permettre de débiter une prétitration par morphine
- Le choix du rémifentanil qui par son action rapide paraît pertinent avec son association à un monitoring en temps réel
- Le choix du desflurane pour sa pharmacocinétique et pharmacodynamique rapide, en raison d'une faible liposolubilité, et sa moindre influence sur le SNA
- L'usage de kétamine afin de prévenir l'hyperalgésie induite par le rémifentanil
- La mise en route d'une analgésie multimodale, comprenant notamment une anesthésie locorégionale à chaque fois que cette dernière est possible, selon les recommandations en vigueur
- La gestion des effets indésirables de l'anesthésie générale tels que les nausées et vomissements postopératoires selon les règles de bonnes pratiques.

L'essai clinique présenté dans la partie II vise alors à démontrer qu'en se servant des capacités de l'ANI, il est possible d'obtenir une stabilité hémodynamique tout en personnalisant l'analgésie des patients afin d'obtenir des EVN < 3 en postopératoire immédiat.

## 10 Protocole GOALDAN

---

### 10.1 Title

Effect of GOAL-Directed ANalgesia using ANI (Analgesia/Nociception Index) during general anesthesia on immediate postoperative pain and intraoperative hemodynamics in adult patients (GOALDAN study): a study protocol for randomized, controlled, multicenter trial

## 10.2 Names of protocol contributors

Adrien Michalot A, Jean-Étienne Bazin, Philippe Richebé, Bernard Allaouchiche, Emmanuel Boselli

## 10.3 Abstract

**Background:** Severe postoperative pain remains a major problem that is seen in 20 to 40% of patients. The Analgesia/Nociception Index (ANI) is a 0-100 index reflecting the relative parasympathetic activity allowing for intraoperative analgesia monitoring. We have previously shown that an ANI value <50 immediately before extubation may predict the occurrence of immediate postoperative pain with good performance. We hypothesized that GOAL-Directed Analgesia may provide reduced immediate postoperative pain and optimized intraoperative remifentanil administration (GOLDAN study).

**Methods:** The GOALDAN study is an international, multicenter, simple-blind, parallel, prospective, randomized, controlled, two-armed trial. Patients are randomly assigned in a 1:1 ratio in control group or in experimental group. Patients will be randomly allocated to either the intervention group (ANI) or the control group (standard care only). In the ANI group, the administration of remifentanil will be goal-directed targeting a 50-80 ANI range, with prophylactic injection of morphine immediately after extubation if case of ANI<50. Our primary objective was to determine whether the prophylactic administration of morphine at the end of the procedure in patients at risk of postoperative pain (ANI<50 immediately before extubation) could reduce the incidence of the latter by 50%. Our secondary objective was to determine whether the intraoperative use of goal-directed analgesia with an ANI target of 50 to 80 could improve intraoperative hemodynamics and postoperative outcome.

**Discussion:** Because of the paucity of well-conducted trials, the authors believe that a randomized-controlled trial will improve the evidence for using analgesia monitoring during general anesthesia and strengthen current recommendations for intraoperative analgesia management.

**Trial registration:** The GOALDAN study was registered on 7 August 2018 at <https://clinicaltrials.gov/> with trial identification number NCT 03618082.

**Keywords:** Anesthesia and Analgesia; Intraoperative Neurophysiological Monitoring; Remifentanyl, Randomized Controlled Trial; Pain, Postoperative

#### 10.4 Administrative information

Title {1}	Effect of GOAL-Directed ANalgesia using ANI (Analgesia/Nociception Index) during general anesthesia on immediate postoperative pain and intraoperative hemodynamics in adult patients (GOALDAN study): a study protocol for randomized, controlled, multicentre trial
Trial registration {2a and 2b}.	Registered on 7 August 2018 at <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a> (trial number NCT 03618082)
Protocol version {3}	Version 4.0, June 2019
Funding {4}	This study was funded by institutional support and by a grant from the APICIL foundation.

<p>Author details {5a}</p>	<p>Adrien Michalot,<sup>1</sup> Jean-Étienne Bazin,<sup>1</sup> Philippe Richebé,<sup>2</sup> Bernard Allaouchiche,<sup>3,4</sup> Emmanuel Boselli<sup>3,4</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France</li> <li>2. Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Maisonneuve-Rosemont Hospital - CIUSSS de L'Est de l'Île de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.</li> <li>3. APCSe VetAgro Sup UPSP 2016.A101, Claude Bernard Lyon 1 University, Université de Lyon, Marcy-l'Étoile, France</li> <li>4. Groupement Hospitalier Nord Dauphiné, Pierre Oudot Hospital Centre, Department of Anesthesiology, Bourgoin-Jallieu, France</li> </ol>
<p>Name and contact information for the trial sponsor {5b}</p>	<p>Dominique Morand, Clinical Research Associate (CRA), Clermont-Ferrand University Hospital, <a href="mailto:dmorand@chu-clermontferrand.fr">dmorand@chu-clermontferrand.fr</a></p>
<p>Role of sponsor {5c}</p>	<p>This is an investigator-initiated study. The study sponsor is the university hospital where the chief investigator is employed. The sponsor provides administrative, logistic and other supports that are required for this study.</p>

## 10.5 Introduction

### 10.5.1 Background and rationale {6}

Severe postoperative pain remains a major problem that is seen in 20 to 40% of patients (48). Numerous minor or average surgical procedures, some of which are performed by laparoscopy, trigger surprisingly high levels of postoperative pain (48). To reduce the incidence of severe pain, patients who have undergone surgery, especially procedures deemed to be minor, should be monitored more precisely. Postoperative pain relief should conform to specific procedures and recommendations (49).

Narcosis (loss of consciousness), analgesia and muscle relaxation are three major components of anesthesia. Unlike the other components, the assessment of analgesia (or "antinociception"), in current clinical practice, is based on clinical signs that are not very specific, such as movement, lacrimation, tachycardia or hypertension. Optimized analgesia should individualize the nociception/antinociception balance and optimize the prevention of these reactions to surgical stimuli. In recent years, several monitors have been developed to measure the nociception/antinociception balance (50,51).

Among them, the Analgesia/Nociception Index (ANI) has been developed to assess intraoperative analgesia using variations of the relative parasympathetic tone (52). The ANI is obtained using the ANI monitor<sup>®</sup> (MDoloris Medical Systems, Lille, France). This non-invasive device records the ECG tracing from electrodes placed on the patient's chest and displays an instant (ANII) and a 2-minute moving mean (ANIm) of the ANI. Calculation of the ANI was previously described in detail (50,53,54). Briefly, the ANI is an index ranging from 0 to 100 derived from the high-frequency component of heart rate variability modulated by the effect of respiration on the RR series representing relative parasympathetic tone, which reflects the

nociception/antinociception balance (54,55). High ANI values (above 50) indicate predominant parasympathetic tone, as observed in cases of adequate analgesia (55,56). In case of nociception, the sympathetic tone increases and the parasympathetic tone decreases, leading to reduced ANI values (below 50) and hemodynamic reactivity (55,56).

Variations in ANI reflect changes in nociceptive stimulation during general anesthesia combining various narcotic (propofol, sevoflurane or desflurane) and analgesic (fentanyl, sufentanil and remifentanil) agents (52,57–59). The target ANI range value during general anesthesia is 50 to 80 in order to optimize the intraoperative administration of opioids, in particular remifentanil (56).

Given its extremely rapid pharmacokinetic and pharmacodynamic properties (length of time to onset <1 min and duration of action <10 min), remifentanil, which has already been used in our earlier ANI studies, appears to be an analgesic agent that is particularly suitable for continuous monitoring of the nociception/antinociception balance (52,56,60–62). However, the use of high doses of remifentanil may lead to the risk of chronic pain, which can be partly prevented by the administration of ketamine, or cause hypotension or intraoperative bradycardia warranting optimization of the intraoperative administration of this drug (63,64).

In a previous study, we have highlighted the good performance of ANI recorded at the arrival in PACU for the assessment of immediate postoperative pain (61). The area under the receiver-operating characteristics curve (ROC AUC) was 0.86, with 78% sensitivity and 80% specificity to detect patients with moderate to severe pain, assessed with numerical rating scale (NRS)>3.

In this study, we used desflurane as inhaled narcotic agent since it has rapid pharmacokinetics and pharmacodynamics properties because of its low liposolubility (65). These properties



swiftly balance effective concentrations of desflurane during anesthesia, ensure good hemodynamic control and rapid elimination at the end of anesthesia to facilitate early extubation and recovery (65). The target intraoperative effective expiratory concentration of desflurane can be estimated from the minimum alveolar concentration (MAC) of halogen-based substances (65). The MAC is defined by the expiratory alveolar concentration of a halogen that reduces movement by 50% in response to a nociceptive stimulus in anesthetized patients. This concentration decreases with age but the age-indexed MAC overcomes this. Overall, a MAC ranging from 0.8 to 1.2 can obtain the same pharmacodynamic objective as a BIS between 40 and 60 (adequate narcosis and reduction in the risk of intraoperative memorization) simply and at lower cost (the use of BIS electrodes is a non-negligible cost in itself) (66,67). Conversely, all of the ventilators currently used comprise a gas analyzer and can measure the fraction of halogen agents inspired and expired as well as the MAC without incurring any additional cost.

Following this study showing that ANI could assess  $NRS > 3$  in PACU, we hypothesized that ANI in the end of surgical procedure may also be able to predict immediate postoperative pain. Therefore, we conducted a study showing that after general anesthesia combining desflurane and remifentanyl, an ANI value  $< 50$  immediately after extubation predicted the onset of postoperative pain ( $NRS > 3$ ) in PACU with 86% sensitivity and specificity (62). This study showed that ANI assessed immediately after extubation exhibits good performance (ROC AUC = 0.89) to predict immediate postoperative pain.

#### 10.5.2 Objective {7}

Following this study, we hypothesized that immediate postoperative pain in PACU could be reduced in patients with low ANI after extubation using a morphine bolus. Consequently, we

designed this controlled, randomized study to establish whether the prophylactic administration of morphine at the end of the procedure in patients at risk of postoperative pain (ANI<50 immediately before extubation) could reduce the incidence of the latter by 50%. Our secondary objective was to determine whether the intraoperative use of goal-directed analgesia with an ANI target of 50 to 80 could improve intraoperative hemodynamics and postoperative outcome.

### 10.5.3 Trial design {8}

The GOALDAN study is an international, multicenter, simple-blind, parallel, prospective, randomized, controlled, two-armed trial. Patients are randomly assigned in a 1:1 ratio in control group or in experimental group.

## 10.6 Methods: Participants, interventions and outcomes

### 10.6.1 Study setting {9}

The patients will be recruited from the University Hospital of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France, the Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montréal, Québec and the Pierre Oudot Hospital Centre, Bourgoin-Jallieu, France. Patients will be considered for inclusion in the meet the criteria defined below.

### 10.6.2 Eligibility criteria {10}

Participants meeting the following criteria will be included: Adult patients undergoing elective surgery involving general anesthesia with intubation, having an *American Society of Anesthesiologists* (ASA) score of I to III, who have given their consent according to the methods described in article L1122-1-1 of the French Public Health Code and affiliated to a social security scheme or benefiting from such a scheme.

Participants meeting one or more of the following criteria will be excluded: age under 18 years, elderly patients aged over 75 years (68), general anesthesia without intubation (laryngeal mask), intraoperative local anesthesia with neuraxial block (peridural or spinal block), opioid-free anesthesia, arrhythmia or presence of a pacemaker, outpatient surgery, cardiac or cerebral surgery, obstetric surgery (Caesarean section), surgery performed with local neuraxial or peripheral anesthesia alone, surgery performed in prone position, emergency surgery, endoscopic procedure or interventional radiology, chronic pain treated by opioids, surgery scheduled to take less than one hour, autonomous nervous system disorder (epilepsy, history of transient ischemic attack or stroke, paraplegia, hemiplegia, orthostatic hypotension, dysautonomia), patient suffering from cardiogenic or septic shock, continuous perfusion of vasoactive agents (ephedrine, phenylephrine, adrenaline or noradrenaline), scheduled postoperative transfer to ICU (patient intubated) after surgery, person under guardianship or curatorship, pregnancy, breast-feeding.

#### 10.6.3 Who will take informed consent? {26a}

During the preoperative visit, on the patient's arrival in the hospital department on the day before surgery, the investigating physician will screen patient for eligibility to participate, invite the patient to take part in the study and hands out the patient information leaflet, outline the trial (objectives, benefits and constraints for the patient), check that the NRS has been understood in order to evaluate postoperative pain. This NRS is routinely presented to all patients undergoing a surgical procedure.

On the day of the procedure, the investigating physician will collect the signed consent form after ensuring that the patient has understood the information leaflet, and recheck the inclusion and non-inclusion criteria.

Randomization will be carried out using the electronic case-report form (eCRF) module (allocation of the randomization group and number) and presurgical data will be entered in the eCRF.

## 10.7 Interventions

### 10.7.1 Explanation for the choice of comparators {6b}

Patients will be randomly allocated to either the intervention group (ANI) or the control group (standard care only). Standard care was chosen as an appropriate comparator given that the intervention is proposed as an adjunct to routine care. Indeed, there is to date no recommendation for routine intraoperative analgesia monitoring.

### 10.7.2 Intervention description {11a}

In the control group, patients will receive general anesthesia with propofol, ketamine and remifentanyl (use of neuromuscular blocking agent left to the discretion of investigator) for induction and desflurane and remifentanyl (with or without neuromuscular blocking agent) for maintenance of anesthesia. Anesthetic drug dosing and administration will be left to the discretion of investigator. Intraoperative Analgesia/Nociception Index (ANI) will be monitored; however, data will not be accessible to the investigator but will be stored in the monitor internal memory for further analysis.

In the experimental (ANI) group, patients will receive general anesthesia with propofol, ketamine and remifentanyl (with or without neuromuscular blocking agent) for induction and desflurane and remifentanyl for maintenance with a specific algorithm (Figure 1 - Study protocol diagram). The administration of remifentanyl will be goal-directed by ANI, as well as the prophylactic injection of morphine at the end of surgery.

### 10.7.3 Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions {11b}

All patients may leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. Interventions will be discontinued if there are abundant adverse events (AEs) or serious adverse events (SAEs).

### 10.7.4 Strategies to improve adherence to interventions {11c}

Since patients in the ANI group will be on general anesthesia during the study, no specific strategy to improve adherence to intervention will be needed.

### 10.7.5 Relevant concomitant care permitted or prohibited during the trial {11d}

Authorized medicinal products are those normally used during general anesthesia. The patient's routine treatments (antiplatelet drugs,  $\beta$ -blockers and other antihypertensives, statins, etc.) will be managed in accordance with current recommendations and the principles of good clinical practice. The following drugs are authorized within the scope of this trial: local anesthetics (levobupivacaine and ropivacaine), analgesics (ketoprofen, nefopam, paracetamol, tramadol), antiemetics (dexamethasone, droperidol, ondansetron), neuromuscular blocking agents (cisatracurium, succinylcholine), narcotics (desflurane, ketamine, propofol) and opioids (morphine, remifentanil).

The ANI calculation can be changed over the five to ten minutes following the administration of drugs affecting sinus cardiac activity (atropine, ephedrine and phenylephrine mainly in the surgical context). If one or more of these drugs must be administered in the form of a bolus, this will be entered in the electronic case report form (eCRF) and the remifentanil dose will be maintained for the next ten minutes without considering variations in ANI.

The continuous administration of vasopressors (ephedrine, phenylephrine or noradrenaline) is prohibited during the study. If one or more of these drugs must be administered in the form of a bolus, this will exclude the patient from the study.

#### 10.7.6 Provisions for post-trial care {30}

This study will not include any ancillary or post-trial care. There is no compensation budget item for this study.

#### 10.7.7 Outcomes {12}

The primary outcome is the immediate postoperative pain in PACU defined by an NRS>3 during PACU stay. The secondary outcomes are as follows:

- Maximum pain score on the first day after surgery (0 to 10 rating scale). The NRS will be assessed every 6 hours for the first 24 hours (T0 = time of arrival in the PACU).
- Overall pain management satisfaction score on Day1 after surgery (0-10 NRS)
- Morphine dose level in PACU (mg)
- Postoperative nausea and vomiting in PACU
- Total dose of morphine administered on the first day after surgery (mg)
- Duration of PACU stay (time taken to obtain an Aldrete score  $\geq 9$ ) (min) (69)
- Patient destination after surgery (surgical unit, follow-up care, ICU)
- Incidence of postoperative complications on the first and seventh day after surgery for hospitalized patients using the *Post-Operative Morbidity Survey (POMS)* (ANNEXE III) (70)

- Duration of hospital stay (days)
- Mortality at 28 days

#### 10.7.8 Participant timeline {13}

The participant timeline is shown in Table I. Participant timeline

#### 10.7.9 Sample size {14}

Given the fact that immediate postoperative pain can affect 30% of patients (48), a total of 161 patients per group (322 patients) will give 90% power using a bilateral test with a p value of 5% to detect a 50% reduction in the incidence of immediate postoperative pain (NRS  $\leq 3$ ) in patients guided by ANI. Given the specific features of this protocol (essentially the direct transfer from operating theatre to continuous monitoring or ICU, use of continuous vasopressors), the final decision is to include a total of 380 patients (190 per group). An interim analysis will be scheduled half-way through the enrolment period (95 patients per group). The p value used to decide withdrawal from the trial on efficacy grounds is set at 0.003 (correction of the O'Brien-Fleming alpha-spending function).

#### 10.7.10 Recruitment {15}

Participating centers, Clermont-Ferrand University hospital (primary site), Pierre Oudot hospital center and Maisonneuve-Rosemont Hospital have been chosen for their sufficient number of surgical cases and the knowledge of investigators in ANI-guided remifentanyl administration. To achieve a fast and easy enrollment, a dedicated password-protected website, (Research Electronic Data Capture, RedCap, Nashville, Tennessee, USA) will be used to register consent, inclusion and randomization.

## 10.8 Assignment of interventions: allocation

### 10.8.1 Sequence generation {16a}

Randomization will be performed over the RedCap website (<https://redcap.chu-clermontferrand.fr>) to allow immediate allocation. The randomization list is balanced by blocks of variable and undisclosed size and stratified per center and per type of surgery. Patients will be randomized at day 0, after written informed consent is obtained and just before surgery. Each patient will be given a unique patient number and a unique randomization number. It is not possible to change group after randomization.

### 10.8.2 Concealment mechanism {16b}

Concealment mechanism is provided by REDCap, which allows the user to preform randomization without the possibility of knowing the outcome beforehand. While blinding clinicians to treatment allocation is desirable, it is not deemed feasible for this study. We minimize bias through allocation concealment.

### 10.8.3 Implementation {16c}

The allocation sequence will be generated by a person not involved with enrolment or future analysis. Participants will be screened and randomized on admission to the operating room by a site investigator or member of research support staff.

## 10.9 Assignment of interventions: Blinding

### 10.9.1 Who will be blinded {17a}

Physicians and anesthetic nurses in theatre room cannot be blinded for the randomized arm. Physicians, nurses in PACU and in surgical ward and patients will be kept blinded for randomized arm.



### 10.9.2 Procedure for unblinding if needed {17b}

Not applicable.

## 10.10 Data collection and management

### 10.10.1 Plans for assessment and collection of outcomes {18a}

All study data will be collected by an investigator or research staff at each site using an eCRF and stored in a password-protected, traceable, database (REDCap) managed by the promotor (Clermont-Ferrand University). All parameters are defined in a data dictionary detailing the way in which data should be collected. The study promotor will ensure site visits for data monitoring, timely resolution of queries and correction of errata during quality control checks.

### 10.10.2 Plans to promote participant retention and complete follow-up {18b}

The intervention is to be administered soon after operating theatre admission and will last a short duration of time, likely while participants are unconscious. Patients will be approached once conscious and practical to do so, to inform them of study progress and follow-up required by a phone call at day 28. Obtaining data from medical records will ensure complete follow-up until patient discharge.

### 10.10.3 Data management {19}

Study data will be collected and managed using REDCap electronic data capture tool hosted and managed by the promotor (Clermont-Ferrand University) (71). REDCap allows for a secure support data capture for research studies, providing audit trails for tracking data manipulation

and export procedures, automated export procedures for common statistical software and procedures for data integration and interoperability with external sources.

#### 10.10.4 Confidentiality {27}

According to the French and Canadian laws, each personnel who have a direct access to data will have to take all necessary precautions to ensure confidentiality of information related to experimental drugs, trials, and participants especially about their identity. Personnel as investigator are bound by professional secrecy. Anonymity of each participant is ensured by a code number and initial of participants on the research documents. Identifying documents such as consent forms will be kept in locked rooms that may only be accessed by authorized personnel.

#### 10.10.5 Plans for collection, laboratory evaluation and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in this trial/future use {33}

Not applicable.

#### 10.11 Statistical methods

The main analysis will take the form of an intent-to-treat procedure using Stata (version 13, StataCorp, College Station) and R (<http://cran.r-project.org/>) software; all of the statistical tests will be carried out with an  $\alpha$  value of 5%. The continuous variables will be presented as mean and standard deviation, provided that distribution is normal (Shapiro-Wilk test, if required). In the event of an anomaly, they will be presented as median, quartiles and ranges. Qualitative variables will be expressed in numbers and related percentages. Where feasible, graphs will accompany these analyses. Intergroup comparisons will be routinely carried out

(1) without adjustment (2) by adjusting factors, the distribution of which might not be balanced between the groups, despite randomization.

The patients will be described and compared between groups at baseline, according to the following variables: compliance with eligibility criteria, epidemiological characteristics, clinical characteristics and possible treatments. The initial comparability of both arms will be assessed on the basis of the principal characteristics of participants and potential factors linked to the primary endpoint. Any difference between the two groups in terms of one of these characteristics will be determined based on clinical as opposed to purely statistical considerations. Protocol deviations, patients distributed according to these deviations and reasons for withdrawal will also be described. The number of patients enrolled and the enrolment graph will be presented per group.

#### 10.11.1 Statistical methods for primary and secondary outcomes {20a}

Since a 50% reduction in the incidence of immediate postoperative pain in PACU patients receiving ANI-directed intraoperative analgesia ranging from 50 to 80 must be highlighted, the primary endpoint (percentage of patients with NRS >3) will be compared using the  $\chi^2$  paired test or Fisher's exact test, if applicable.

Secondly, this analysis can be completed in a multivariate situation using a generalized, linear mixed model approach to logistics, considering inter- and intra-site variability. The covariables will be considered in terms of clinical relevance (other treatments, continuous use of vasopressors, type of surgery) and the results of previous univariate analyses. The results will be expressed in terms of related odds ratios and 95% confidence intervals.

For the other qualitative parameters (percentage of patients with a NRS > 3 on the first day following surgery, postoperative complications on the first and seventh day after surgery and

patient destination following surgery (surgery unit, continuous care, intensive care), analyses relating to the secondary objectives will focus on the same approach as that previously recommended for the primary endpoint.

The quantitative secondary endpoints (maximum pain score on the first day following surgery, PACU dose levels of morphine, total dose of morphine on the first day following surgery, duration of PACU (time taken to obtain an Aldrete score  $\geq 9$ ), duration of hospital stay) will be compared between groups using Student's t test or Mann-Whitney's non-parametric test if the t test conditions are not respected (normality study, homoscedasticity studied using the Fisher-Snedecor test). The results will be expressed in terms of effect-size and 95% confidence interval. These analyses can be completed a second time in a multivariate situation using linear regression models. The covariables will be considered in terms of clinical relevance and the results of previous univariate analyses. The results will be expressed in terms of related regression coefficients and 95% confidence intervals.

Survival on day 28 post-surgery will be estimated according to the Kaplan-Meier curve and compared between randomization groups using the log-rank test in a univariate situation and Cox's model in multivariate analysis. The results will be expressed in terms of the immediate relative risk ratio and 95% confidence intervals.

Part of the analyses concerning the secondary endpoints will be exploratory in nature and should lack statistical power. As discussed by Feise in 2002, adjustment of the p value will not be proposed routinely but on a case-by-case basis depending on clinical as opposed to purely statistical considerations (72).

#### 10.11.2 Interim analyses {21b}

An interim analysis will be scheduled half-way through the enrolment period (95 patients per group).

#### 10.11.3 Methods for additional analyses (e.g. subgroup analyses) {20b}

Additional analyses are not planned.

#### 10.11.4 Methods in analysis to handle protocol non-adherence and any statistical methods to handle missing data {20c}

Data will be analyzed using an intention-to-treat methodology. A sensitivity analysis will be proposed to define the attrition level and statistical nature of the missing data in order to propose the most appropriate imputation method (maximum bias or multiple imputation), if applicable.

#### 10.11.5 Plans to give access to the full protocol, participant level-data and statistical code {31c}

The full protocol, participant-level dataset and statistical code will be available in accordance with Clermont-Ferrand University data sharing protocols.

### 10.12 Oversight and monitoring

#### 10.12.1 Composition of the coordinating center and trial steering committee {5d}

The trial steering committee is composed of investigators from the departments of anesthesiology and intensive care. The chair of the steering committee, through the Clermont-Ferrand University Hospital Centre, will be coordinating this study.

10.12.2 Composition of the data monitoring committee, its role and reporting structure {21a}

The research assistant of Clermont-Ferrand University Hospital Centre will be coordinating the data monitoring committee. Serious adverse events will be reviewed regularly by the study steering committee and reported to the ethics committee.

10.12.3 Adverse event reporting and harms {22}

Adverse events will be collected in accordance with the Ethics Committee guidelines. Serious adverse reactions will be reported to the institutional research support services at each site. Significant safety issues will be reported to the Ethics Committee.

10.12.4 Frequency and plans for auditing trial conduct {23}

After each site is activated and has enrolled at least five patients, site monitoring of the consenting process, protocol adherence and data collection will be conducted. At the end of this study, all sites will be monitored for protocol adherence and completion of data collection.

10.12.5 Plans for communicating important protocol amendments to relevant parties (e.g. trial participants, ethical committees) {25}

Any amendments to the protocol must be qualified as substantial or non-substantial. If they are deemed to be substantial, they must be reviewed by the ethics committee. Furthermore, any extension to the trial (in-depth amendment to the treatment design or cohort enrolled, prolonged administration of treatment and/or therapeutic procedures not initially provided for in the protocol) must be classed as a new trial.

#### 10.12.6 Dissemination plans {31a}

The study shall be the subject of a declaration before being included on the internet site and made accessible to the general public [clinicaltrials.gov]. The sponsor owns the data and this information cannot be used by or transmitted to a third party without the sponsor's prior consent. The names of the sponsor, all of the investigators involved in patient recruitment or follow-up, methodologists, biostatisticians and data managers participating in the trial will be mentioned when the main results are published. International regulations governing writing and publication shall be taken into account (73). For the main publication, the scientific coordinator will be mentioned as the first author and the coordinating investigator as the last author.

#### 10.13 Discussion

The GOALDAN study has been designed to be pragmatic. Although anesthesia protocol is well codified in experimental group, it remains however highly permissive concerning dose of anesthetics, and analgesia, and nausea management. The risk of hyperalgesia induced by remifentanyl is counterbalanced by the administration of ketamine.

Possibility to use morphine as usual analgesia management 30 to 60 min before end of surgery could be a bias, but the difference of clinical practice in each center should reduce this bias. In the same way, the possibility to perform preoperative regional analgesia could decrease incidence of patients with ANI < 50 at the end of surgery but it is ethically inconceivable not to offer this type of analgesia whenever possible.

The scope of the trial and its conditions comply with daily practices. The investigators responsible for applying the protocol on each of the sites participating in the trial have clinical trial experience. The measures taken establish the endpoints will be carried out by

appropriately trained professionals on each site (anesthetist physician or resident, state-registered nurse anesthetist, clinical research associate). The study period is set at 2 years to ensure recruitment consistency amongst sites participating in the trial. Two patients are anticipated to be enrolled per site and per month to ensure the feasibility of this protocol.

Because of the paucity of well-conducted trials, the authors believe that a randomized-controlled trial will improve the evidence for using analgesia monitoring during general anesthesia and strengthen current recommendations for intraoperative analgesia management.

#### 10.14 Trial status

Inclusions started in June 2019. Enrollment is ongoing. The last version of protocol is 4.0. Inclusions are expected to be completed in August 2022.

#### 10.15 Declarations

##### 10.15.1 Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the contributions of all GOALDAN investigators:

Clermont-Ferrand University hospital: Alexandre Bruder

Pierre Oudot hospital center: Alexandre Ben Messaoud, Nicolas Chardon, Stefano Pigella

##### 10.15.2 Authors' contributions {31b}

Authors BA, EB and JEB contributed to the conception and design of this study. JEB is the coordinating principal investigator. EB is the scientific coordinator. AM, EB and PR are the site principal investigators at Clermont-Ferrand University hospital, Pierre Oudot hospital center and Maisonneuve-Rosemont hospital.



#### 10.15.3 Funding {4}

This study was funded by institutional support and by a grant from the APICIL foundation.

#### 10.15.4 Availability of data and materials {29}

The sponsor is responsible for obtaining the consent of all parties involved in the trial in order to grant all study sites direct access to source data, source documents and reports to facilitate quality control and auditing by the sponsor.

The investigators shall make the individual documents and data strictly required for the follow-up, quality control and auditing of the trial involving human subjects available to the persons authorized to access these documents, in accordance with current legislative and regulatory provisions (articles L.1121-3 and R.5121-13 of the French Public Health Code).

#### 10.15.5 Ethics approval and consent to participate {24}

The protocol, information leaflet and consent form were submitted to the Sud-Est IV Ethics Committee (EC) for approval. Notification of the favourable decision of the EC was sent to the study sponsor and ANSM (French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products). This favourable decision was dated 13/03/2018.

The patients will be informed accurately and in full, in understandable terms, of the study objectives and constraints, any risks encountered, essential monitoring and safety measures and of their rights to refuse to participate in the study or to withdraw their consent at any time. The investigator must also inform subjects of the decision reached by the ethics committee. Information on the study will be presented verbally and in writing the day before the procedure, during the pre-anesthetic visit. The patient's written consent will be obtained once the investigator has outlined the study and has answered all of the patient's questions.

All of this information will be included in an information leaflet and consent form given to the patient. The patient's voluntary, informed, written consent will be obtained by the investigator. These documents are approved by the competent ethics committee and are to be used for the trial in question, disregarding any other document. Two original copies will be signed jointly by the investigating physician and the patient. One copy will be given to the patient and the second copy will be kept in the patient's medical record.

10.15.6 Consent for publication {32}

Not applicable

10.15.7 Competing interests {28}

EB has received travel grants and honoraria from MDoloris Medical Systems. The other authors have not competing interest to declare.

10.16 Author's information

10.16.1 Affiliations

5. Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Adrien Michalot & Jean-Étienne Bazin

6. Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Maisonneuve-Rosemont Hospital - CIUSSS de L'Est de l'Île de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Philippe Richebé

7. APCSe VetAgro Sup UPSP 2016.A101, Claude Bernard Lyon 1 University, Université de Lyon, Marcy-l'Étoile, France

Bernard Allaouchiche & Emmanuel Boselli

8. Groupement Hospitalier Nord Dauphiné, Pierre Oudot Hospital Centre, Department of Anesthesiology, Bourgoin-Jallieu, France

Emmanuel Boselli

10.16.2 Corresponding author

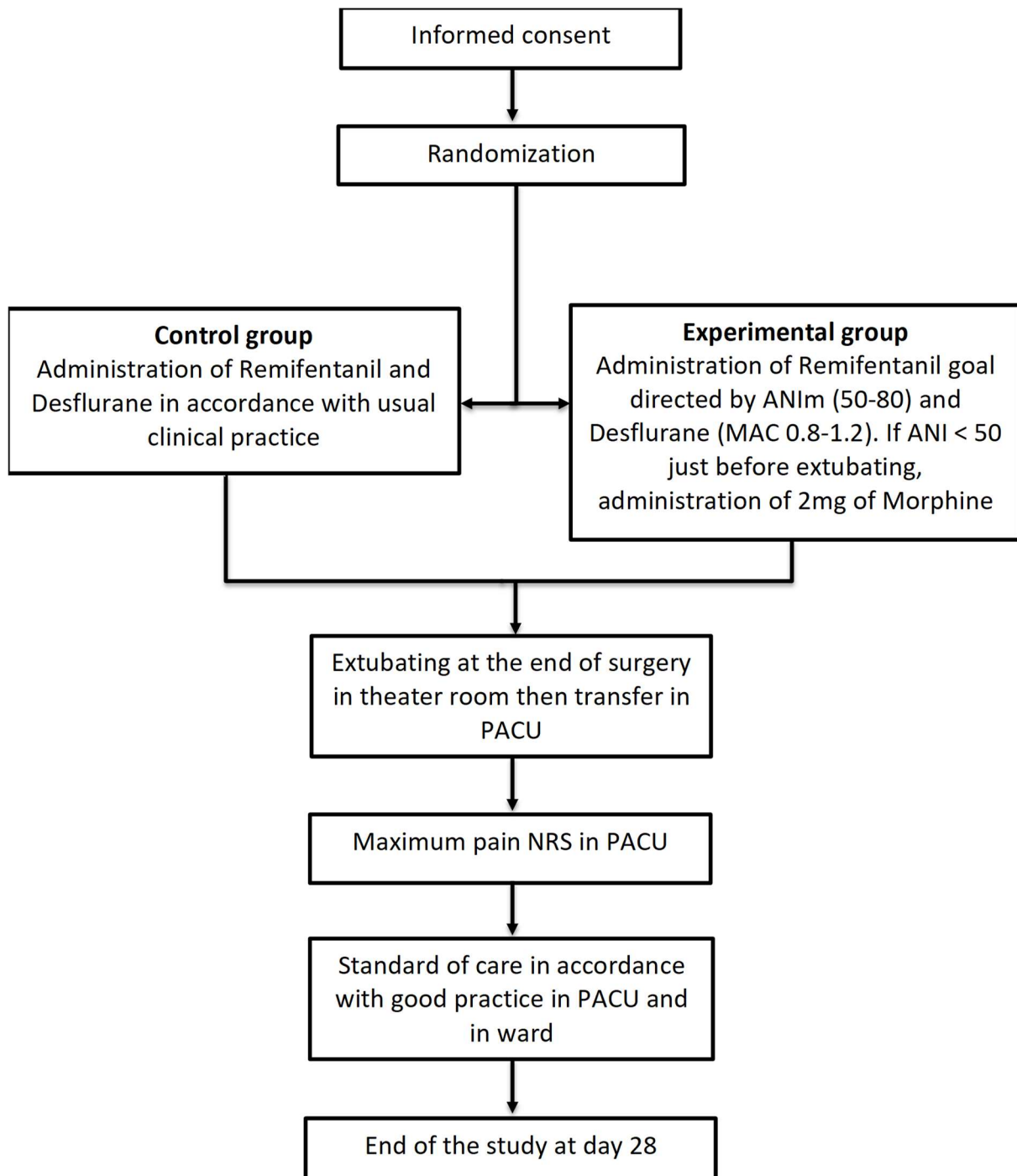
Correspondence to Emmanuel Boselli

Table 1. Participant timeline

	STUDY PERIOD						
	Enrolment	Allocation	Post-allocation				Close-out
TIMEPOINT**	D-1	D0	D0	D1	D7	D28	D28
<b>ENROLMENT:</b>							
Eligibility screen	X						
Informed consent	X						
Inclusion and non-inclusion criteria	X						

<b>Allocation</b>		X					
<b>INTERVENTIONS:</b>							
<b>Control group</b>			X				X
<b>Experimental group</b>			X				X
<b>ASSESSMENTS:</b>							
<b>Clinical data</b>			X				
<b>Pain intensity (NRS scale)</b>			X	X		X	X
<b>Dose of analgesics</b>			X	X			
<b>Postoperative complications (POMS)</b>				X	X		
<b>Vital status</b>						X	X

Figure 1. Study protocol diagram



## Trials

### Effect of GOAL-Directed ANalgesia using ANI (Analgesia/Nociception Index) during general anesthesia on immediate postoperative pain and intraoperative hemodynamics in adult patients (GOALDAN study): a study protocol for randomized, controlled, multicenter trial --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Effect of GOAL-Directed ANalgesia using ANI (Analgesia/Nociception Index) during general anesthesia on immediate postoperative pain and intraoperative hemodynamics in adult patients (GOALDAN study): a study protocol for randomized, controlled, multicenter trial
Article Type:	Study protocol
Funding Information:	APICIL (1222.18) Pr Jean-Étienne Bazin
Abstract:	<p><b>Background</b></p> <p>Severe postoperative pain remains a major problem that is seen in 20 to 40% of patients. The Analgesia/Nociception Index (ANI) is a 0-100 index reflecting the relative parasympathetic activity allowing for intraoperative analgesia monitoring. We have previously shown that an ANI value &lt;50 immediately before extubation may predict the occurrence of immediate postoperative pain with good performance. We hypothesized that GOAL-Directed Analgesia may provide reduced immediate postoperative pain and optimized intraoperative remifentanyl administration (GOLDAN study).</p> <p><b>Methods</b></p> <p>The GOALDAN study is an international, multicenter, simple-blind, parallel, prospective, randomized, controlled, two-armed trial. Patients are randomly assigned in a 1:1 ratio in control group or in experimental group. Patients will be randomly allocated to either the intervention group (ANI) or the control group (standard care only). In the ANI group, the administration of remifentanyl will be goal-directed targeting a 50-80 ANI range, with prophylactic injection of morphine immediately after extubation if case of ANI&lt;50. Our primary objective was to determine whether the prophylactic administration of morphine at the end of the procedure in patients at risk of postoperative pain (ANI&lt;50 immediately before extubation) could reduce the incidence of the latter by 50%. Our secondary objective was to determine whether the intraoperative use of goal-directed analgesia with an ANI target of 50 to 80 could improve intraoperative hemodynamics and postoperative outcome.</p> <p><b>Discussion</b></p> <p>Because of the paucity of well-conducted trials, the authors believe that a randomized-controlled trial will improve the evidence for using analgesia monitoring during general anesthesia and strengthen current recommendations for intraoperative analgesia management.</p>
Corresponding Author:	Emmanuel Boselli, M.D., Ph.D Lyon 1 University: Universite Claude Bernard Lyon 1 Bourgoin-Jallieu, Rhône-Alpes FRANCE
Corresponding Author E-Mail:	emmanuel.boselli@univ-lyon1.fr
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Lyon 1 University: Universite Claude Bernard Lyon 1
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Adrien Michalot

First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Adrien Michalot
	Jean-Étienne Bazin
	Philippe Richebé
	Bernard Allaouchiche
	Emmanuel Boselli, M.D., Ph.D
Order of Authors Secondary Information:	
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Are you submitting this manuscript to a Thematic Series?	No

## 11 Discussion

---

Lors de l'application du protocole, plusieurs difficultés ont été rencontrées. Tout d'abord, l'activité chirurgicale s'est vue contrainte à de nombreuses déprogrammations en raison de la pandémie de COVID. La diminution drastique des actes de chirurgie programmée pour laisser sa place à une activité d'urgence associée à une augmentation des actes réalisés en ambulatoire à chaque fois que cela a été possible, a également ralenti la courbe d'inclusion. De plus, la redistribution du personnel médical et paramédical vers des secteurs d'activité en lien avec la pandémie, notamment en réanimation ou en SSPI transformée en unité de soins continus, a rendu peu favorable la mise en œuvre de protocoles de recherche clinique en anesthésie.

Ensuite, il est à noter que le protocole de l'étude demande une certaine rigueur nécessitant une adhésion forte du personnel gérant l'anesthésie en salle d'opération. En effet, les données sont collectées toutes les 5 minutes tout au long de l'intervention et ce jusqu'à l'extubation. Cela rajoute donc une charge de travail non négligeable au personnel en salle, ce qui nécessite presque une personne dédiée au recueil des données. Bien que le protocole ait

majoritairement été accepté par les centres incluant, il reste difficile de le mettre en place lorsque les investigateurs ne sont pas présents.

L'interdiction de l'usage de certaines catécholamines a potentiellement diminué les perspectives d'inclusions chez certains patients qui auraient pu nécessiter un soutien par amines vasoactives en continues du fait de la lourdeur de la chirurgie.

Enfin, pour le centre de Clermont-Ferrand, tous les services de chirurgie ne se sont pas prêtés au jeu des inclusions, rendant alors possible un « effet chirurgie », la population de patient étant cantonnée à la chirurgie gynécologique.

Plusieurs points positifs sont tout de même à souligner. Premièrement, le peu de refus des patients envers le protocole avec une envie forte de participer à la recherche clinique. Ensuite la volonté des équipes soignantes de participer et de respecter le protocole bien que ce dernier impose une charge de travail supplémentaire. Une certaine permissivité du protocole permettant une gestion personnalisée de la douleur d'une part mais aussi de tous les autres aspects de la médecine périopératoire, donnant un sens pratique à l'étude. Enfin l'informatisation de la feuille d'anesthésie et la mise en communication de l'ANI avec celle-ci qui a permis un gain de temps considérable.

Il est à noter par ailleurs que deux modifications substantielles ont été proposées au comité de protection des personnes le 30/08/2020 en vue d'autoriser l'usage peropératoire de la noradrénaline microdosée d'une part et de la lidocaïne intraveineuse d'autre part.

En effet les agents anesthésiques entraînent pour la plupart une vasoplégie se traduisant par une baisse de la pression artérielle et notamment par une baisse de la pression artérielle moyenne.



Il est reconnu qu'une hypotension prolongée au cours d'une intervention chirurgicale est à risque de complications cardiaque, rénale ou encore cérébrale par baisse de la perfusion sanguine et par conséquence d'un risque de surmortalité chez les patients à haut risque (74). En effet chez certains patients hypertendus, une baisse des capacités d'autorégulation cérébrale est observée ce qui se traduit par une hypoperfusion des tissus cérébraux. Chez d'autres patients atteints de cardiopathie, il peut être observé des signes d'ischémie myocardique par baisse de la perfusion coronaire. Enfin chez certains patients avec notamment un Acute Kidney Injury (AKI) *risk index* élevé, une hypotension prolongée peut favoriser l'apparition d'une insuffisance rénale en postopératoire (74).

L'étude INPRESS menée par le Pr Futier en 2016 a montré un bénéfice à maintenir un état hémodynamique peropératoire stable et une gestion individualisée de cet état chez des patients à risque (74). Il est observé notamment en chirurgie abdominale un bénéfice à maintenir une pression artérielle à plus ou moins 10% de la pression artérielle de base au moyen d'une perfusion continue de noradrénaline à la concentration de 10 µg/mL par rapport à une gestion conventionnelle de l'hémodynamique.

Elle présente un effet  $\alpha$ -mimétique et dans une moindre mesure un effet  $\beta$ -mimétique permettant une vasoconstriction à l'exception des artères coronaires qu'elle dilate afin de contrer la vasoplégie induite par l'anesthésie générale. Son faible effet  $\beta$ -mimétique et sa faible concentration ne devraient donc pas perturber de manière significative l'analyse de l'intervalle RR qui est à la base du monitoring ANI contrairement à l'éphédrine et la phényléphrine qui perturbent l'analyse RR dans les dix minutes suivant l'injection. Lors d'une étude réalisée en réanimation, l'ANI ne semble pas avoir été mis en défaut pour détecter des stimuli douloureux même chez les patients recevant de la noradrénaline à dose plus élevée que ce qui est utilisé en anesthésie (10µg/mL) (34).

Pour ce qui est de la lidocaïne, cette dernière est un anesthésique local utilisé depuis des années par voie intraveineuse dans le domaine de la cardiologie et actuellement de plus en plus utilisé en anesthésie, en particulier pour la chirurgie abdominale (75).

Les études pharmacologiques ont mis en évidence que la concentration plasmatique efficace et sûre se situait entre 1,5 et 5 µg/mL chez le sujet sain (76). Les effets neurologiques de la lidocaïne apparaissent à partir de 15 µg/mL (soit environ 8 mg/kg) (77) et les effets cardiaques à partir de 20 µg/mL. Les doses habituellement utilisées en pratique courante sont bien en deçà des doses toxiques. Dans une étude cherchant à mettre en évidence une diminution de la consommation des opiacés avec la lidocaïne, les analyses pharmacologiques retrouvaient, après un bolus de 2 mg/kg puis une perfusion continue de 2 mg/kg/h des taux de  $2,24 \pm 0,53$  µg/mL à 30 min et  $2,45 \pm 0,73$  µg/mL 4 h après le début de l'administration. Les concentrations étaient de  $1,13 \pm 0,37$  µg/mL et  $0,34 \pm 0,18$  µg/mL, respectivement 2 h et 6 h après l'arrêt de l'administration (78). Cela témoigne donc de la sécurité d'emploi de la lidocaïne intraveineuse puisque bien loin des doses toxiques et de son élimination rapide.

En ce qui concerne son usage avec un monitoring de l'analgésie, une étude menée sur 36 patients n'a pas mis en évidence de perturbation du système nerveux autonome par la perfusion de lidocaïne (79). L'ANI ne devrait donc pas subir d'interférence liée à l'usage de ce médicament en périopératoire.

Ces deux modifications substantielles ont été finalement refusées par le comité de protection des personnes. Pour la noradrénaline microdosée, il a été estimé que son usage serait incohérent avec les critères d'exclusion de l'étude. De plus les effets  $\beta+$  sur l'ANI n'ont été testés que chez des patients de réanimation et l'utilisation de noradrénaline microdosée n'a pas été suffisamment étudiée en terme de complications postopératoire au moment de la

demande d'amendement, bien qu'une étude soit en cours afin de répondre à cette question (80). Enfin pour l'utilisation de la lidocaïne, cette dernière faisant partie de la pharmacopée de « l'opioïd-free anesthesia », il ne paraissait pas licite d'autoriser son usage au vu des critères de non-inclusion de l'étude.

## 12 Conclusion

---

Les douleurs postopératoires modérées à sévères restent un problème majeur chez une partie non négligeable de la population bénéficiant d'une chirurgie. Plusieurs moyens de monitoring de la nociception sont à la disposition du praticien et permettraient via une mesure du tonus sympathique ou parasympathique de dépister les défauts d'analgésie per et post-opératoire. Dans une volonté d'améliorer la prise en charge analgésique et hémodynamique des patients, le protocole GOALDAN a été pensé en fonction d'un rationnel solide et ce afin de proposer un design cohérent :

- Le choix du monitoring par ANI qui permet non seulement d'adapter les posologies de rémifentanil mais aussi de prédire la douleur post-opératoire immédiate et donc de débiter une pré-titration par morphine.
- Le choix du rémifentanil qui par son action rapide paraît pertinent avec son association à un monitoring de l'analgésie en temps réel.
- Le choix du desflurane pour sa pharmacocinétique et pharmacodynamie rapide, en raison d'une faible liposolubilité, et sa moindre influence sur le système nerveux autonome.
- L'usage de kétamine afin de prévenir les hyperalgésies induites par le rémifentanil.

- La mise en route d'une analgésie multimodale, comprenant notamment une anesthésie loco-régionale à chaque fois que cette dernière est possible, selon les recommandations en vigueur.
- La gestion des effets indésirables de l'anesthésie générale tels que les nausées et vomissements post-opératoires selon les règles de bonnes pratiques.

L'essai clinique vise alors à démontrer qu'en se servant des capacités de l'ANI, il est possible d'obtenir une stabilité hémodynamique tout en personnalisant l'analgésie des patients afin d'obtenir des EVN < 3 en post-opératoire immédiat.

Le protocole à l'étude est un essai randomisé, contrôlé, multicentrique. Il permet une approche pragmatique et pourrait avoir un impact significatif sur la gestion de la douleur.

L'ANI permettrait alors d'identifier les patients à risque de douleurs postopératoire et de les traiter de manière prophylactique juste avant la reprise de conscience. À ce jour (27/08/2021), 109 patients (76 au centre hospitalier Pierre Oudot et 33 au CHU de Clermont-Ferrand) sur les 380 prévus par le protocole ont été inclus, une analyse intermédiaire est prévue à la moitié des inclusions. La diminution des programmes opératoires liée à la pandémie de COVID-19 explique qu'il n'a pu être possible de réaliser l'analyse intermédiaire prévue à la moitié des inclusions nous empêchant d'utiliser ces résultats dans le cadre de cette thèse. Toutefois, le protocole de l'étude GOALDAN est actuellement en cours de publication dans une revue internationale

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



UFR de Médecine et des Professions Paramédicales  
Service de la formation – Pôle 4  
TSA 50400  
28, Place Henri-Dunant  
63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

Clermont-Ferrand, le 31 août 2021  
Le Président du Jury  
Pr Jean-Etienne BAZIN

## 13 Références bibliographiques

---

1. Bell A. The neurobiology of acute pain. *Veterinary Journal*. juill 2018;237:55-62.
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 16 oct 2009;139(2):267-84.
3. D’Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *British Journal of Anaesthesia*. 1 juill 2008;101(1):8-16.
4. Gamal-Eltrabily M, Martínez-Lorenzana G, González-Hernández A, Condés-Lara M. Cortical Modulation of Nociception. *Neuroscience*. 15 mars 2021;458:256-70.
5. Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L. Postoperative Hyperalgesia: Its Clinical Importance and Relevance. *Anesthesiology*. 1 mars 2006;104(3):601-7.
6. Lichtner G, Aukstulewicz R, Velten H, Mavrodis D, Scheel M, Blankenburg F, et al. Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1 juill 2018;121(1):291-302.
7. Pogatzki EM, Niemeier JS, Sorkin LS, Brennan TJ. Spinal glutamate receptor antagonists differentiate primary and secondary mechanical hyperalgesia caused by incision. *PAIN*. sept 2003;105(1):97-107.
8. Groetzner P, Weidner C. The human vasodilator axon reflex – An exclusively peripheral phenomenon? *PAIN*. avr 2010;149(1):71-5.
9. Peters CM, Ririe D, Houle TT, Aschenbrenner CA, Eisenach JC. Nociceptor-selective Peripheral Nerve Block Induces Delayed Mechanical Hypersensitivity and Neurotoxicity in Rats. *Anesthesiology*. 1 avr 2014;120(4):976-86.
10. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine\*. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 mars 2011;41(3):640-9.
11. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiology*. 1 juill 2005;103(1):147-55.
12. Kawamata M, Koshizaki M, Shimada SG, Narimatsu E, Kozuka Y, Takahashi T, et al. Changes in Response Properties and Receptive Fields of Spinal Dorsal Horn Neurons in Rats after Surgical Incision in Hairy Skin. *Anesthesiology*. 1 janv 2005;102(1):141-51.
13. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*. sept 2009;10(9):895-926.
14. Hjernevik T, Jacobsen LM, Qu H, Bjaalie JG, Gjerstad J, Willoch F. Metabolic plasticity in the supraspinal pain modulating circuitry after noxious stimulus-induced spinal cord LTP. *PAIN*. déc 2008;140(3):456-64.
15. Svendsen F, Tjølsen A, Hole K. LTP of spinal A $\beta$  and C-fibre evoked responses after electrical sciatic nerve stimulation. *NeuroReport*. 10 nov 1997;8(16):3427-30.

16. Schlereth T, Birklein F. The Sympathetic Nervous System and Pain. *Neuromol Med.* 1 sept 2008;10(3):141-7.
17. Chou R, Gordon DB, Leon-Casola OA de, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain.* 1 févr 2016;17(2):131-57.
18. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain Intensity on the First Day after Surgery. *Anesthesiology.* 1 avr 2013;118(4):934-44.
19. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesthésie & Réanimation.* déc 2016;2(6):421-30.
20. Tumi HE, Johnson MI, Dantas PBF, Maynard MJ, Tashani OA. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain.* 2017;21(6):955-64.
21. Marouf R, Caron S, Lussier M, Bherer L, Piché M, Rainville P. Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging. *PAIN.* mars 2014;155(3):494-502.
22. Seers T, Derry S, Seers K, Moore RA. Professionals underestimate patients' pain: a comprehensive review. *PAIN.* mai 2018;159(5):811-8.
23. Melotti RM, Dekel BGS, Carosi F, Ricchi E, Chiari P, D'Andrea R, et al. Categories of congruence between inpatient self-reported pain and nurses evaluation. *European Journal of Pain.* 2009;13(9):992-1000.
24. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *Journal of Pain and Symptom Management.* 1 juin 2011;41(6):1073-93.
25. 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.* 13 août 2015;10(1):95-101.
26. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception–anti-nociception balance. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 1 juin 2013;27(2):235-47.
27. Isnardon S, Vinclair M, Genty C, Hebrard A, Albaladejo P, Payen J-F. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: A prospective, observational study. *European Journal of Anaesthesiology | EJA.* juill 2013;30(7):429-34.
28. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary Response to Noxious Stimulation During Isoflurane and Propofol Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia.* mai 1993;76(5):1072-8.
29. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Ræder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2007;51(1):8-15.

30. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Ræder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(7):887-95.
31. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *British Journal of Anaesthesia*. 1 déc 2006;97(6):862-5.
32. Masson E. Monitoring de l'analgésie avec l'*Analgesia/Nociception Index* : résultats des études cliniques chez les patients éveillés et anesthésiés. EM-Consulte.
33. Guen ML, Jeanne M, Sievert K, Moubarik MA, Chazot T, Laloë PA, et al. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 1 avr 2012;21(2):146-51.
34. Broucqsault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 25 janv 2016;11(1):e0147720.
35. 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. *British Journal of Anaesthesia*. 1 juin 2013;110(6):1024-30.
36. 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*. 1 août 2012;26(4):289-94.
37. 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. *The Clinical Journal of Pain*. déc 2014;30(12):1084-8.
38. 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*. 1 déc 2016;30(6):977-84.
39. Boselli E, Bouvet L, Bégou 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*. avr 2014;112(4):715-21.
40. 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*. sept 2013;111(3):453-9.
41. Szentel 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<sup>®</sup>) monitoring: a randomized clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*. 1 avr 2015;114(4):640-5.
42. Nagasaki G, Tanaka M, Nishikawa T. The Recovery Profile of Baroreflex Control of Heart Rate After Isoflurane or Sevoflurane Anesthesia in Humans. *Anesthesia & Analgesia*. nov 2001;93(5):1127-31.
43. Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y. Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1 mars 2006;18(2):87-95.



44. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil. *Drugs*. 1 sept 2005;65(13):1793-823.
45. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the  $\mu$ -opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *PAIN*. nov 2003;106(1):49-57.
46. Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, et al. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *PAIN*. nov 2003;106(1):91-9.
47. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 1 août 2017;36(4):229-32.
48. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology*. avr 2013;118(4):934-44.
49. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*. 1 févr 2012;116(2):248-73.
50. 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*. août 2015;24(01):95-101.
51. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *British Journal of Anaesthesia*. août 2019;123(2):e312-21.
52. Boselli E. Intérêt du monitoring du tonus parasympathique relatif par Analgesia/Nociception Index (ANI) chez les patients anesthésiés ou conscients. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*. oct 2018;19(5):205-10.
53. 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. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010. août 2010;3852-5.
54. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. Minneapolis, MN: IEEE; 2009 [cité 20 mai 2021]. p. 1840-3. Disponible sur: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5332598/>
55. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience*. mai 2009;147(1-2):91-6.
56. Boselli E, Jeanne M. Analgesia: Effects on Response to Nociceptive Stimulation. In: Gambús PL, Hendrickx JFA, éditeurs. *Personalized Anaesthesia* [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Cambridge University Press; 2019 [cité 4 juill 2020]. p. 117-27. Disponible sur: [https://www.cambridge.org/core/product/identifieur/9781316443217%23CN-bp-8/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifieur/9781316443217%23CN-bp-8/type/book_part)

57. 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.* août 2012;26(4):289-94.
58. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”—Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesia & Analgesia.* juill 2017;125(1):81-90.
59. 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. *British Journal of Anaesthesia.* juin 2013;110(6):1024-30.
60. 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.* mars 2015;81(3):288-97.
61. 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.* sept 2013;111(3):453-9.
62. Boselli E, Bouvet L, Bégou 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.* avr 2014;112(4):715-21.
63. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine: *Anesthesiology.* juill 2005;103(1):147-55.
64. Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: A Review of its Use During the Induction and Maintenance of General Anaesthesia. *Drugs.* 2005;65(13):1793-823.
65. Jakobsson J. Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic: Desflurane: a clinical update. *Acta Anaesthesiol Scand.* avr 2012;56(4):420-32.
66. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 juin 2014;(6):CD003843.
67. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Anaesthesia Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 26 sept 2019 [cité 3 oct 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003843.pub4>
68. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of « elderly ». *Geriatr Gerontol Int.* sept 2006;6(3):149-58.
69. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *Journal of Clinical Anesthesia.* févr 1995;7(1):89-91.
70. Grocott MPW, Browne JP, Van der Meulen J, Matejowsky C, Mutch M, Hamilton MA, et al. The Postoperative Morbidity Survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol.* sept 2007;60(9):919-28.

71. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* juill 2019;95:103208.
72. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol.* 17 juin 2002;2:8.
73. IJCME. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
74. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 10 oct 2017;318(14):1346-57.
75. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cité 20 sept 2021];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009642.pub3/full>
76. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World Journal of Anesthesiology.* 27 juill 2015;4(2):17-29.
77. Usubiaga JE, Wikinski J, Ferrero R, Usubiaga LE, Wikinski R. Local Anesthetic-Induced Convulsions in Man: ..... an electroencephalographic study. *Anesthesia & Analgesia.* oct 1966;45(5):611-20.
78. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol–remifentanil-based anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology | EJA.* janv 2010;27(1):41-6.
79. Lin PL, Wang YP, Chou YM, Chan HL, Huang HH. Lack of intravenous lidocaine effects on HRV changes of tracheal intubation during induction of general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin.* juin 2001;39(2):77-82.
80. European Society of Anaesthesiology. Postoperative Vasopressor Usage : a Prospective International Observational Study (SQUEEZE) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 janv [cité 19 sept 2021]. Report No.: NCT03805230. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03805230>

## Questionnaire DN4

### Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

**QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?**

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?**

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :**

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :**

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

**Score du Patient : /10**

#### MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

**Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)**

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

ANNEXE II : Echelle d'anxiété APAIS

Item		1	2	3	4	5
1	Je suis préoccupé par l'anesthésie					
2	Je pense continuellement à l'anesthésie					
3	J'aimerais en savoir le plus possible sur l'anesthésie					
4	je suis préoccupé par l'intervention					
5	Je pense continuellement à l'intervention					
6	Je voudrais en savoir le plus possible sur l'intervention					

ANNEXE III : Score Postoperative Morbidity Survey (POMS)

Table 1  
The POMS

Morbidity type	Criteria	Source of data
Pulmonary	Has the patient developed a new requirement for oxygen or respiratory support.	Patient observation Treatment chart
Infectious	Currently on antibiotics and/or has had a temperature of > 38°C in the last 24 hr.	Treatment chart Observation chart
Renal	Presence of oliguria <500 mL/24 hr; increased serum creatinine (> 30% from preoperative level); urinary catheter in situ.	Fluid balance chart Biochemistry result
Gastrointestinal	Unable to tolerate an enteral diet for any reason including nausea, vomiting, and abdominal distension (use of antiemetic).	Patient observation Patient questioning Fluid balance chart Treatment chart
Cardiovascular	Diagnostic tests or therapy within the last 24 hr for any of the following: new myocardial infarction or ischemia, hypotension (requiring fluid therapy >200 mL/hr or pharmacological therapy), atrial or ventricular arrhythmias, cardiogenic pulmonary edema, thrombotic event (requiring anticoagulation).	Treatment chart Note review
Neurological	New focal neurological deficit, confusion, delirium, or coma.	Note review Patient questioning
Hematological	Requirement for any of the following within the last 24 hr: packed erythrocytes, platelets, fresh-frozen plasma, or cryoprecipitate.	Treatment chart Fluid balance chart
Wound	Wound dehiscence requiring surgical exploration or drainage of pus from the operation wound with or without isolation of organisms.	Note review Pathology result
Pain	New postoperative pain significant enough to require parenteral opioids or regional analgesia.	Treatment chart Patient questioning

## 15 SERMENT D'HIPPOCRATE

---

### (Conseil national de l'ordre des médecins)

#### **SERMENT D'HIPPOCRATE (1)**

Au moment d'être admis(e) 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature



## SERMENT D'HIPPOCRATE (2)

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis 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 et reconnaissant 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 d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

**TITRE :** Effet de l'analgésie ciblée à objectif d'ANI (Analgesia/Nociception Index) pendant l'anesthésie générale sur la douleur postopératoire immédiate et l'hémodynamique peropératoire : protocole pour une étude multicentrique randomisée contrôlée.

**CONTEXTE :** Les douleurs postopératoires modérées à sévères restent un problème majeur chez environ 30% des patients et ceux même pour ceux bénéficiant d'une chirurgie qualifiée de mineure. Plusieurs études ont mis en lumière la capacité de l'ANI (PhysioDoloris®, MDoloris Medical Systems, Lille, France) à prédire les douleurs postopératoires immédiates. De plus l'optimisation de l'administration de rémifentanil guidée par les valeurs de l'ANI ont su montrer un bénéfice sur la stabilité hémodynamique durant une anesthésie générale.

**OBJECTIF :** Démontrer qu'une analgésie peropératoire guidée par l'ANI permet d'obtenir une stabilité hémodynamique d'une part et une diminution des douleurs postopératoires immédiates en permettant une administration prophylactique de morphine en fin d'intervention d'autre part en se servant des capacités de prédiction du moniteur.

**METHODE :** L'étude est un essai international, multicentrique, prospectif, randomisé et contrôlé qui inclura 380 patients bénéficiant d'une chirurgie programmée sous anesthésie générale. Chaque groupe de 190 patients recevra une induction par propofol, kétamine et rémifentanil puis du rémifentanil et du desflurane en entretien. Dans le groupe expérimental, le Rémifentanil est administré de façon à obtenir des chiffres d'ANI moyen entre 50 et 80. A la fin de la chirurgie, les patients ayant un ANIm inférieur à 50 juste avant l'extubation recevront une administration prophylactique de morphine. Dans le groupe contrôle, la gestion de l'anesthésie est laissée à la discrétion du praticien. L'ANI sera tout de même monitoré mais les valeurs seront cachées et récupérées à postériori. Le critère de jugement principal est la douleur maximale postopératoire immédiate, évaluée sur une échelle de 0 à 10 par l'échelle numérique simple. Les critères de jugement secondaires sont, entre autres, la douleur postopératoire à J0, J1 et J28, la stabilité hémodynamique, la mortalité à J28 et les complications postopératoires. L'échantillon de 380 patients a été calculé pour permettre de détecter une diminution de plus de 50% de l'incidence des douleurs postopératoires immédiates avec un risque d'erreur de première espèce de 5% et une puissance de 90%. Une analyse intermédiaire est prévue par le protocole à la moitié des inclusions.

**CONCLUSION :** Le protocole à l'étude permet une approche pragmatique et pourrait avoir un impact significatif sur la gestion de la douleur. L'ANI permettrait alors d'identifier les patients à risque de douleurs postopératoire et de les traiter de manière prophylactique juste avant la reprise de conscience. A ce jour 109 patients ont été inclus dans le protocole. La pandémie actuelle a drastiquement ralenti la courbe des inclusions, ce qui explique pourquoi les résultats de l'analyse intermédiaire n'ont pas pu être exploités pour cette thèse.

**Mots-clés :**

- Douleur post-opératoire
- Analgésie multimodale
- Nociception
- Administration pilotée de Rémifentanil
- Anesthésie générale personnalisée
- Monitoring per-opératoire
- Analgesia/Nociception Index