

2019-2020

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en ANESTHÉSIE RÉANIMATION

REANI : Un protocole d'analgésie utilisant l'Analgesia Nociception Index permet de diminuer la douleur lors des changes en réanimation : une étude avant / après

Tiphaine BERNARD

Née le 12/07/1989 à Cholet (49)

Sous la direction de M. Sigismond LASOCKI

Membres du jury

Monsieur le Professeur Laurent BEYDON	Président
Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI	Directeur
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS	Membre
Madame le Docteur Soizic GERGAUD	Membre

Soutenue publiquement le :
29 septembre 2020

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Tiphaine BERNARD
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **10/09/2020**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine

CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au Travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Chirurgie Vasculaire, médecine vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Médecine Intensive-Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et De la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie

RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine

BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine Générale	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine

LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie; Transfusion	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

PROFESSEURS EMERITES

Philippe MERCIER	Neurochirurgie	Médecine
Dominique CHABASSE	Parasitologie et Médecine Tropicale	Médecine
Jean-François SUBRA	Néphrologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur Laurent BEYDON

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS

Madame le Docteur Soizic GERGAUD

REMERCIEMENTS

A mes parents, qui m'apportent amour et soutien depuis toujours. Ces années de médecine, et les précédentes, n'auraient pas été possibles sans vous. Ça se termine ça y est ; enfin direz-vous. Je suis si heureuse de pouvoir partager ces moments avec vous.

A mes frères, Lucas et Clément, je vous embrasse avec toute l'affection de grande sœur que je vous porte. Je vous ai vu grandir, différemment l'un et l'autre, avec des moments de joie et d'autres d'inquiétude aussi ; je prends aujourd'hui plaisir à vous voir vous épanouir dans vos vies d'adulte. Je suis si fière de vous.

A mes grands-parents, Papi le patriarche, et mes deux mamies adorables, dont la présence m'accompagne dans ces moments importants, et tous les autres.

A toutes les cousines, et les cousins même s'ils sont moins nombreux, tantes et oncles. Quelle famille ! Hâte de vous retrouver aux prochaines cousinades pour de nouveaux fous-rires et parties de palet (vendéen bien sûr).

A mon filleul, Théo, que je vois grandir de loin mais avec émerveillement. Prends soin de ta grande famille ; pas toujours simple d'être l'aîné mais c'est super !

Monsieur le Professeur Laurent BEYDON, Président du jury

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour l'enseignement de qualité apporté pendant ces années d'internat au sein du département d'anesthésie réanimation, et pour votre enthousiasme à partager vos connaissances.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI, directeur de thèse, membre du jury

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail, et de m'aiguiller au cours de sa réalisation.

Je vous remercie pour ces années d'internat, pour le stage dans votre service qui m'a donné l'envie de progresser et de faire partie de votre équipe, pour votre soutien dans mon cursus passé et à venir. Votre énergie, votre sympathie m'ont encouragée maintes fois.

Vous trouverez ici l'expression de ma gratitude et mon amitié.

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS, membre du jury

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Je vous remercie de m'avoir accueillie chaleureusement dans votre service, de m'avoir transmis des connaissances qui seront utiles à ma vie professionnelle future.

Je vous témoigne mon respect et ma reconnaissance.

Madame le Docteur Soizic GERGAUD, membre du jury

Je te remercie d'être présente et de juger ce travail de thèse.

Ta compétence, ton charisme et tes conseils m'ont guidée pour mener à bien mon internat. J'aurai plaisir à travailler dans ton service prochainement.

A Catherine, ton amitié, ta sincérité, ta gentillesse me sont précieuses. Merci pour les vacances parfaites, les week-ends italiens passés et ceux à venir. Embrasse toute ta tribu – PE, Pilou, Nunu et Caféine – pour moi.

A Piouf, tes conseils avisés, ton écoute parfois erratique mais toujours présente au bon moment m'ont guidée pendant ces années. Je vous souhaite plein de bonheur à toi, ta toute jeune épouse, à vos deux poules et tous les futurs habitants de votre foyer.

A Adé, Camo, Didi et Flo, parce que les vacances n'auraient plus le même goût sans les chansons sélectionnées avec soin, les apéros qui finissent parfois en sieste imprévue et les Cormites. Chacun se reconnaîtra dans son méfait favori.

A Simone, j'espère pouvoir profiter de votre présence plus souvent quand vous serez à nouveau des gens de l'Ouest. Merci pour ces belles années partagées depuis le lycée, dont cette année de coloc qui fut surtout le début de notre vie d'adulte.

A Wato, Sylvain, Leslie, Alix, Charlotte, pour les soirées au bord de l'eau, jeux de société, dessin, vélo et parfois Salsa, et pour les verres de trop.

A Cléor, Eguil et Nanou, les concerts et balades en moto à venir seront encore plus savoureuses une fois le Covid et l'internat derrière nous !

Aux copains de M2 – Yves, Aline, Antoine – pour l'amélioration des performances au babyfoot.

Aux copains du wake – Julie, Pablo, Fab, Julien, Momo et tous les autres – pour le bel été passé sur l'eau (sans blessure) et ceux à venir.

Aux Toulousains, qui ont su m'accueillir mieux que je ne l'aurais espéré. J'ai découvert des gens adorables et une ville superbe, un amour de la gastronomie, du vin, du rugby, de la montagne et des soirées autour d'une guitare. Le placage cathédrale m'aura laissé des souvenirs impérissables.

Aux amis du padel – Franck, Claire, Pupuce, Christelle et Audrey – pour la découverte de ce super sport et les soirées toulousaines. On s'affrontera bientôt à nouveau, j'ai intérêt à m'y remettre !

Aux copains de la plongée, les angevins et les toulousains. L'eau c'est la vie. L'apnée ça conserve. Le bloc aussi !

A Anne, Tadine et Potter, pour les mois si agréables passés en leur compagnie. J'espère pouvoir venir vous voir très bientôt dans la Drôme.

Aux médecins qui m'ont fait découvrir ce métier passionnant, qui m'ont guidée et m'ont appris à aimer toutes les facettes de la profession d'anesthésiste réanimateur.

A mes cointernes, pour les bons moments passés ensemble. Ravie de pouvoir en recroiser une grande majorité pendant les années à venir.

Aux infirmier.ère.s, aide-soignant.e.s cotoyés pendant l'internat, et plus particulièrement à celles et ceux de réanimation chirurgicale A, qui m'ont permis de mener à bien ces années et ce projet de thèse.

Aux secrétaires du département, qui m'ont rendu de nombreux services au cours de ces travaux de thèse, mémoire et du master 2.

Liste des abréviations

ANI : Analgesia Nociception Index

ASC : aire sous la courbe (courbe ROC)

BPS : Behavioral Pain Scale

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

Courbe ROC : Courbe Receiver Operating Characteristic (caractéristique de performance d'un test)

FC : fréquence cardiaque

ENS : Echelle Numérique Simplifiée

HTA : hypertension artérielle

IGS II : Index de Gravité Simplifiée II

NAD : noradrénaline

PA : pression artérielle

RASS : Richmond Agitation Sedation Scale

SOFA : score Sepsis-related Organ Failure Assessment

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Sujets C : Sujets communicants

Sujets NC : Sujets non communicants

Plan

Liste des abréviations.....	17
I. Introduction.....	20
1. La douleur.....	20
a. Définitions	20
b. Etiologies et incidence de la douleur en réanimation.....	20
c. Evaluation de la douleur.....	21
d. Sédation et analgésie	22
e. Conséquences de la douleur en réanimation.....	22
f. Prise en charge de la douleur	23
2. L'Analgesia Nociception Index (ANI)	24
a. Principe.....	24
b. Objectiver une douleur en anesthésie par l'ANI	25
c. Prédiction de la survenue d'un évènement douloureux par l'ANI.....	25
d. L'ANI en réanimation.....	26
3. Objectifs de l'étude	26
II. Matériel et méthodes.....	27
1. Schéma général de l'étude	27
2. Patients.....	27
a. Critères d'inclusion.....	27
b. Critères de non-inclusion	28
c. Critères de sortie d'étude.....	28
3. Données recueillies	28
a. Phase avant utilisation de l'ANI.....	28
b. Evaluation de la fiabilité de l'ANI et construction du protocole d'analgésie utilisant l'ANI ..	29

c.	Phase avec utilisation de l'ANI	30
4.	Critère de jugement principal.....	31
5.	Critères de jugement secondaires.....	31
6.	Analyse statistique	32
III.	Résultats	33
1.	Patients.....	33
2.	Construction du protocole d'analgésie avec l'ANI utilisé pour prédire la douleur	34
a.	Fiabilité de l'ANI pour l'évaluation de la douleur en réanimation	34
b.	Evaluation des valeurs seuils d'ANI pour prédire la survenue de douleur lors du change et intégration au protocole d'analgésie du service	35
3.	Comparaison des phases avant et après intégration de l'ANI au protocole d'analgésie du service	37
a.	Changes	37
b.	Critère de jugement principal : comparaison de l'incidence de la douleur au cours des changes entre les 2 phases.....	39
IV.	Discussion	41
V.	Conclusion	45
	Bibliographie.....	46
	Liste des figures.....	48
	Liste des tableaux	49
	Table des matières	50
	Annexes	52

I. Introduction

1. La douleur

a. Définitions

La douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ».

La douleur est un phénomène complexe, pouvant intégrer différentes composantes. Elle peut être d'origine nociceptive, neuropathique, psychique ou mixte. Lorsqu'elle est aiguë, la douleur provient souvent de lésions tissulaires. Le message nociceptif, véhiculé par les fibres de la sensibilité thermo-algique, est modulé au niveau cérébral en fonction des expériences antérieures notamment du vécu douloureux préalable.

b. Etiologies et incidence de la douleur en réanimation

La douleur est fréquente chez les patients de réanimation, comme l'a montré l'étude Doloréa (1). Chez les patients de réanimation admis à la suite d'un polytraumatisme ou d'une chirurgie lourde, les lésions tissulaires sont responsables d'une douleur de fond, à laquelle s'ajoutent des pics douloureux au cours des soins.

En effet, les soins de réanimation sont pourvoyeurs de douleur (2), en particulier les mobilisations en décubitus latéral (change), l'aspiration endo-trachéale, l'ablation de cathéter et la réfection de pansements (3).

L'incidence de la douleur modérée à sévère a été évaluée à 33% au repos et 56% lors des soins, par l'étude française Dolorea (1), effectuée chez 1381 patients à J2 de réanimation (44 centres). Lorsqu'on interroge les patients à la sortie de réanimation, 50% déclarent avoir eu un ressenti douloureux d'intensité modérée à sévère au cours de leur séjour en réanimation.

La prise en charge de la douleur est donc un enjeu majeur pour les patients de réanimation, en particulier chirurgicale.

c. Evaluation de la douleur

L'évaluation quantitative de la douleur est une première étape pour sa prise en charge. Une évaluation régulière et systématique permet de diminuer l'incidence de la douleur et la morbidité qui y est liée (1). Elle est souvent sous-estimée lorsque qu'elle est évaluée par les proches ou par les soignants en charge du patient (4). Par conséquent, une auto-évaluation de la douleur doit, lorsqu'elle est réalisable, être préférée à l'hétéro-évaluation.

Chez le patient communicant, on utilise donc une échelle d'auto-évaluation. La plus utilisée est l'échelle numérique simplifiée (ENS), qui cote la douleur entre 0 (absence de douleur) et 10 (douleur maximale). D'autres échelles sont utilisées en pratique courante comme l'échelle visuelle analogique et l'échelle verbale simple. Toutes ces échelles ont été étudiées et validées. Elles peuvent être utilisées chez le patient intubé.

Chez le patient non communicant, l'échelle *Behavioral Pain Scale* (BPS) a été validée en réanimation (5-7) afin d'évaluer la douleur des patients dans l'impossibilité de réaliser une auto-évaluation de leur douleur. Le BPS pour patient non intubé (BPS NI) est utilisé chez le patient extubé mais non communicant.

D'autres échelles sont plus rarement utilisées, comme le *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT). L'hétéro-évaluation de la douleur est cependant toujours opérateur dépendant.(8)

Chez le sujet curarisé, les échelles comportementales ne sont pas utilisables, et seuls les paramètres physiologiques sont étudiables (variables hémodynamiques, diamètre pupillaire).

d. Sédation et analgésie

La distinction est rarement faite entre sédation et analgésie. En effet, le terme de sédation qui désigne à proprement parler le traitement hypnotique seul, est souvent utilisé pour décrire les traitements reçus à visée à la fois sédative et analgésique. Pour autant, un état de sédation, même profond, n'exclut pas la survenue d'un évènement douloureux. L'adjonction systématique d'un traitement analgésique à une sédation permet de réduire les doses d'hypnotiques administrées pour une sédation égale attestée par l'échelle RASS, avec un meilleur confort ressenti par les patients (9).

Par ailleurs, chez le patient neurolésé, il est difficile de distinguer l'hypovigilance liée à la sédation, des troubles de vigilance liés à la pathologie. L'échelle RASS permet d'évaluer le niveau de réactivité d'un patient. On la distingue néanmoins des échelles de douleur, qui évaluent le vécu douloureux et donc lorsqu'elles sont élevées, un défaut d'analgésie.

e. Conséquences de la douleur en réanimation

La douleur a de multiples conséquences néfastes, aussi bien physiques que psychiques : instabilité hémodynamique, perturbations de l'hématose en particulier par désadaptation du ventilateur, diminution des capacités de réponse

immunitaire, troubles de la motilité intestinale, hyperalgésie secondaire, syndrome de stress post-traumatique... L'agitation peut résulter d'une douleur et est à l'origine d'auto-extubations (10,11), d'une augmentation de la durée de séjour (10,11) et de la durée de la ventilation mécanique (11,12), et d'une augmentation de l'incidence des infections nosocomiales (10).

D'un autre côté, une analgésie trop importante est également délétère. Elle peut engendrer une instabilité hémodynamique, une dépression respiratoire, une sédation excessive avec hypovigilance. Le surdosage en opioïdes peut donc être à l'origine d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique, ainsi que de la durée de séjour en réanimation. En outre, l'utilisation excessive des opioïdes en général est à l'origine d'une crise sanitaire grave en Amérique du Nord (13).

f. Prise en charge de la douleur

Le soulagement de la douleur est un droit fondamental inscrit dans la loi française - loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 et la loi de santé publique de 2004. La SFAR a souligné l'importance de la prise en charge de la douleur en réanimation et précisé ses modalités au cours de conférences de consensus récentes. La prise en charge de la douleur fait également partie des indicateurs de qualité retenus par l'ARS.

La mise en place de protocoles d'analgésie augmente la fréquence des évaluations de la douleur par les équipes (1) et permet également un ajustement plus fréquent des posologies des traitements d'analgésie et de sédation, avec une réduction de la posologie des traitements hypnotiques et analgésiques administrés (14,15), des durées de ventilation (12,14–17) et de séjour en réanimation (12,15–17) ainsi qu'à l'hôpital (14,15).

La douleur ressentie au cours du séjour en réanimation fait partie des éléments pouvant perturber la qualité de vie des patients y compris à distance du séjour en réanimation (18).

Récemment, de nouveaux systèmes de monitoring de l'analgésie ont été développés, notamment l'Analgesia Nociception Index (ANI), et ont montré leur intérêt en anesthésie.

2. L'Analgesia Nociception Index (ANI)

a. Principe

Le système nerveux autonome est impliqué dans la réponse aux stimuli nociceptifs. L'Analgesia Nociception Index (ANI), est un système créé pour étudier les variations de la fréquence cardiaque (variabilité de l'intervalle RR) en fonction de la balance sympatho-vagale, via l'action du système nerveux autonome sur le nœud sinusal. L'ANI étudie les variabilités de la fréquence cardiaque avec la respiration, en s'affranchissant de l'effet de la thermorégulation et des activités neuro-endocrines (SRAA). Il mesure donc les réponses nociceptives en temps réel de façon indépendante du niveau d'hypnose et des effets hémodynamiques des drogues.

L'ANI est exprimé comme un index allant de 0 à 100 : une valeur d'ANI proche de 100 correspond à un tonus parasympathique prédominant (bas niveau de stress) et une valeur proche de 0 correspond à un tonus parasympathique minime et à un tonus sympathique prédominant (haut niveau de stress), indiquant un événement douloureux. Le moniteur d'ANI PhysioDoloris® (MDoloris Medical Systems, Loos, France) donne une mesure en continue de l'ANI appelée ANI instantané ou ANIi

ainsi qu'une valeur d'ANI moyen ou ANIm, qui représente la moyenne des valeurs de l'ANi des 240 secondes précédentes.

Selon les recommandations du fabricant, l'ANI peut être mis en défaut en cas d'arythmie, d'apnée ou de fréquence respiratoire < 8 cycles/min, de stimulateur cardiaque, de pathologies (épilepsie, accident vasculaire cérébral) ou de traitements (atropine, vasopresseurs) perturbant la régulation du système nerveux autonome.

b. Objectiver une douleur en anesthésie par l'ANI

L'ANI a déjà été étudié dans le contexte du péri-opératoire pour adapter l'analgésie à la stimulation nociceptive. Le retard de prise en charge de la douleur, quand il est réalisé sur les critères habituels (tachycardie, hypertension), était d'environ 5 minutes par rapport à une prise en charge basée sur l'ANI (19). Les études réalisées sur l'ANI montrent qu'un score ANI bas est corrélé à une analgésie insuffisante. On peut donc par cette méthode distinguer une tachycardie due à des variations hémodynamiques (saignement, iatrogénie), d'une tachycardie due à la stimulation nociceptive et à une analgésie insuffisante. Les administrations de morphiniques peuvent ainsi être adaptées à un paramètre plus fiable car à la fois plus sensible et plus spécifique que les critères habituels de réinjection (20–22).

L'ANI a également été corrélé à l'auto-évaluation de la douleur en post-opératoire immédiat de manière significative (23,24).

c. Prédiction de la survenue d'un évènement douloureux par l'ANI

L'ANI a été étudié pour prédire la survenue d'une douleur au réveil. L'ANI mesuré en fin d'intervention, est corrélé avec la douleur évaluée par le patient à l'arrivée en salle de réveil, avec une bonne fiabilité (ASC 0.89)(25).

d. L'ANI en réanimation

L'utilisation de l'indice ANI pour l'évaluation de la douleur en réanimation a été peu étudiée jusqu'à présent. Dans une étude récente réalisée à Montpellier (26), l'ANI semble fiable pour mettre en évidence un événement douloureux ($BPS \geq 5$) chez des sujets sédatisés avec un score de RASS supérieur à -3, non neurolésés, avec une aire sous la courbe de 0,73 pour un ANI seuil de 42,5 (sensibilité 61,4%, spécificité 77,4%, valeur prédictive positive 37,0% et valeur prédictive négative 90,4%). Au cours des stimuli nociceptifs, l'ANI instantané (ANIi) baissait et le BPS augmentait de manière concomitante. L'ANI et le BPS étaient inversement corrélés avec un coefficient $r = -0,30$, $p < 0,001$.

Ce moniteur d'analgésie pourrait donc être utile pour adapter l'analgésie des patients de réanimation, notamment avant la réalisation de geste douloureux comme les changes.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif de l'étude était d'évaluer si un protocole d'analgésie utilisant l'ANI permet de diminuer l'incidence des épisodes douloureux lors des changes chez les patients de réanimation, en comparaison avec notre protocole de soins habituel.

II. Matériel et méthodes

1. Schéma général de l'étude

Nous avons effectué une étude de type avant/après, observationnelle, monocentrique, prospective, avec l'accord du Comité d'Ethique du CHU d'Angers (décision 2016/08) et de la CNIL.

Nous avons effectué une première phase au cours de laquelle nous avons observé la relation entre ANI de repos et douleur au cours du change, avec construction de courbes ROC permettant de définir le meilleur seuil pour prédire la survenue de douleur lors du change. Nous avons étudié les sujets communicants et non communicants de façon séparée. A partir de ces seuils, nous avons établi un protocole de service pour la prise en charge de la douleur et l'anticipation de sa survenue au cours du change, basé sur la valeur de l'ANI.

Dans une seconde phase, nous avons évalué la survenue de douleur lors du change après mise en place du protocole utilisant l'ANI pour la prise en charge antalgique des patients.

2. Patients

a. Critères d'inclusion

Les patients admissibles étaient des sujets majeurs hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale A. La non-opposition du patient était recueillie à l'inclusion. Lorsque le patient n'était pas en état d'être informé, la non-opposition des proches était recueillie.

b. Critères de non-inclusion

Ce sont les conditions ne permettant pas l'utilisation de l'ANI : rythme non sinusal ou appareillage par Pace-Maker, bradypnées, patient ayant un risque de dysautonomie ou une dysautonomie connue, par exemple patient ayant une neuropathie diabétique.

Les patients curarisés étaient également exclus du fait de l'impossibilité d'utiliser une échelle de douleur comportementale chez ces sujets non communicants.

c. Critères de sortie d'étude

L'apparition d'un rythme non sinusal ou l'administration de curare entraînait l'arrêt des relevés au cours du change.

3. Données recueillies

a. Phase avant utilisation de l'ANI

Les données indiquées dans la figure 1 étaient collectées de manière prospective, par les équipes en charge du change.

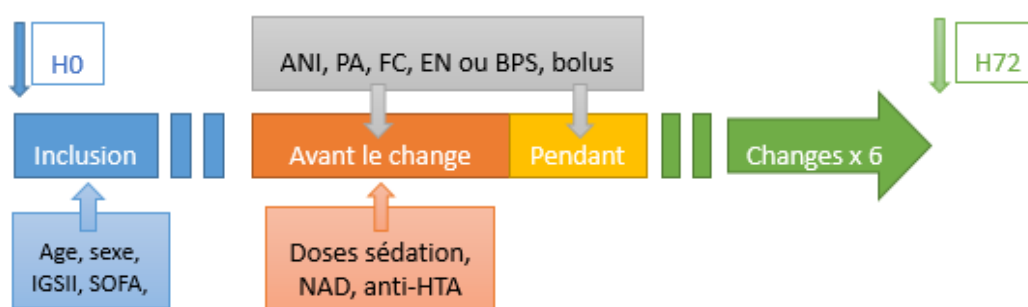


Figure 1 : Déroulement de la recherche chez un malade au cours de la première phase

IGS II : Index de Gravité Simplifiée II ; SOFA : score Sepsis-related Organ Failure Assessment ; NAD : noradrénaline ; anti-HTA : anti-hypertenseur ; ANI : Analgesia Nociception Index ; PA : pression artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; EN : Echelle Numérique Simplifiée ; BPS : Behavioral Pain Scale

Nous avons également recueilli les informations suivantes concernant les caractéristiques des patients : sexe, âge, poids, taille, antécédent d'hypertension artérielle, de neuropathie diabétique, de rythme non sinusal, de toxicomanie ou d'utilisation de morphiniques au long cours, les scores de gravité IGII et SOFA, l'utilisation de noradrénaline, la ventilation mécanique au cours du séjour.

Les données relevées avant toute stimulation nociceptive étaient le score ANI moyen, l'administration d'une sédation, d'un traitement anti-hypertenseur ou de noradrénaline, les variables hémodynamiques, les scores RASS et BPS chez le sujet non communicant, l'ENS chez le sujet communicant.

Un bolus d'antalgique pouvait être effectué avant le change sur prescription médicale ou sur la base du protocole du service (cf annexe I), en fonction de la douleur du patient à l'état basal et de la douleur vécue au cours des précédents changes .

Les données recueillies au cours du change étaient le score ANI instantané minimum, l'administration d'un bolus d'antalgique, le score BPS ou l'ENS maximal, ainsi que les variables hémodynamiques.

b. Evaluation de la fiabilité de l'ANI et construction du protocole d'analgésie utilisant l'ANI

A partir des données de la première phase, nous avons évalué la capacité de l'ANI à objectiver la douleur de manière concomitante, par construction de courbe ROC entre échelle de douleur et ANI mesurée de manière concomitante, et le calcul de coefficient de corrélation entre échelle de douleur et ANI.

D'autre part, nous avons évalué la capacité de l'ANI de repos à prédire la survenue d'une douleur au cours du change, afin d'anticiper cette douleur et de l'intégrer au protocole d'analgésie du service.

c. Phase avec utilisation de l'ANI

Après avoir évalué les meilleurs seuils pour prédire la survenue de douleur durant le change, nous avons intégré l'ANI dans le protocole d'analgésie du service, afin d'aider à la décision d'administration d'un bolus d'antalgique avant le change (cf annexe II).

Les patients devant recevoir un bolus d'antalgique avant le change étaient les patients déjà douloureux au repos ($BPS \geq 5$ ou $ENS \geq 4$), ainsi que ceux ayant un score ANI inférieur au seuil défini comme à risque d'avoir une douleur au cours du change.

Chez les patients non douloureux, ayant un score ANI supérieur au seuil, le change était réalisé sans modification des traitements antalgiques.

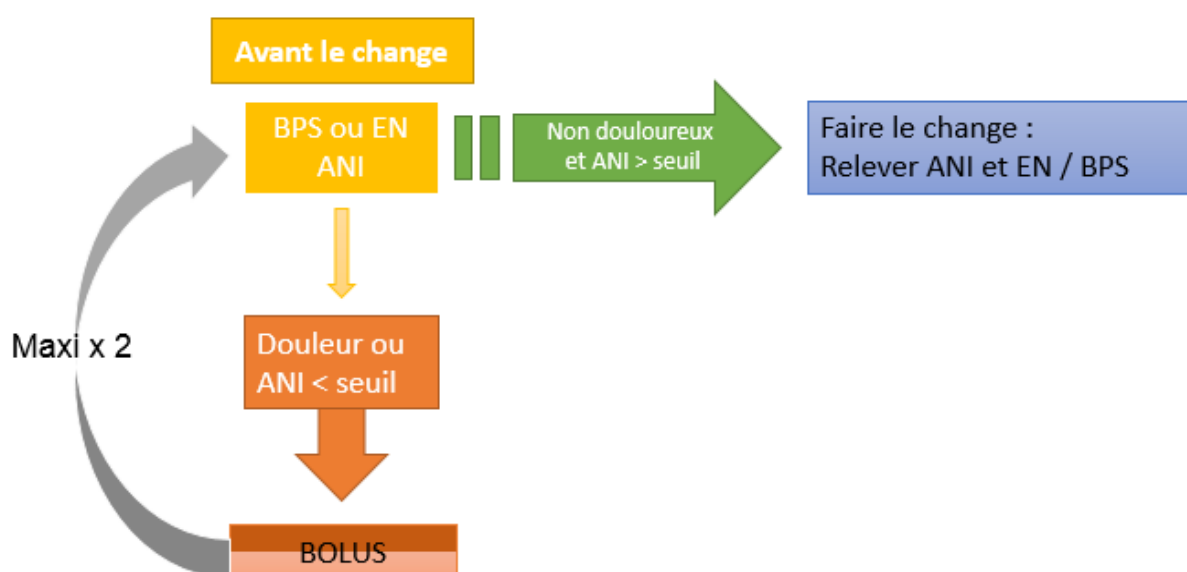


Figure 2 : Déroulement d'un change chez un malade au cours de la deuxième phase
ANI : Analgesia Nociception Index ; EN : Echelle Numérique Simplifiée ; BPS : Behavioral Pain Scale

Le bolus d'antalgique effectué dépendait du type d'analgésie en cours. Pour les patients ayant déjà un protocole d'analgésie par morphinique, on réalisait un bolus pour le protocole sufentanil ou morphine, et l'augmentation de la vitesse pour l'administration continue de rémifentanil. Ceux n'ayant pas de protocole prédéfini recevaient un bolus de sufentanil pour les patients intubés, et un bolus de morphine pour les non intubés. La posologie dépendait du poids et de l'âge du patient. Elle était de 5 ou 10 µg de sufentanil, de 2 ou 3 mg de morphine. Pour le rémifentanil, on effectuait une augmentation de posologie de 1,5 fois la dose initiale.

4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la proportion de changes douloureux entre les deux phases (protocole habituel vs analgésie guidée par l'ANI). La douleur était définie par un score BPS au cours du change ≥ 5 chez le sujet non communicant, ou une ENS ≥ 4 chez le sujet communicant.

5. Critères de jugement secondaires

Au cours de la première phase, nous avons étudié la fiabilité du score ANI pour objectiver un évènement douloureux concomitant. L'évènement douloureux était défini par un score BPS ≥ 5 chez le sujet non communicant ou une ENS ≥ 4 chez le sujet communicant, ou par la nécessité d'administrer un bolus d'antalgiques au cours du change. Le critère étudié était l'ANIm pour la douleur au repos et l'ANIi minimal lors du change. Les patients étaient analysés en 2 sous-groupes : communicants et non communicants.

6. Analyse statistique

Les données quantitatives sont présentées en moyenne \pm ET ou médianes[Q1-Q3], les variables qualitatives sont présentées en n (%). Les moyennes ont été comparées par le test de Student pour les variables à distribution normale, par test de Kruskal Wallis pour les variables non normales et les variables qualitatives par test du Chi-2. Une valeur de $p < 0.05$ a été retenue comme étant significative.

A partir de la littérature existante, nous avons estimé que l'incidence de douleur au cours du change serait d'environ 50%. Le nombre de changes à observer pour mettre en évidence une réduction nette de cette incidence de 20% (soit 30% de changes douloureux), avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5% était de 130 pour chaque phase.

Pour élaborer le nouveau protocole et évaluer la valeur prédictive de l'ANI, nous avons construit des courbes ROC de l'indice ANI moyen avant le change en fonction de la survenue d'un évènement douloureux pendant le change (défini comme un BPS ≥ 5 chez le sujet non communicant, une ENS ≥ 4 chez le sujet communicant ou par la nécessité de réaliser un bolus d'antalgiques au cours du change). D'autre part, nous avons évalué la fiabilité de l'ANI en calculant le coefficient de corrélation entre indice ANI et échelle de douleur par régression linéaire.

Les proportions de changes douloureux entre la phase avant et la phase après ont été comparées par test de Chi-2. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide des logiciels Microsoft Excel et IBM SPSS.

III. Résultats

1. Patients

Trente patients ont été inclus dans la première phase, entre le 26/01/2016 et le 2016. Sur ces 30 patients, 10 étaient communicants pour l'ensemble des changes, 17 non communicants et 3 étaient non communicants initialement puis communicants. 137 changes ont été étudiés dans cette première phase.

Trente-deux patients ont été inclus dans la seconde phase, entre le 11/08/2016 et le 16/12/2016. Sur ces 32 patients, 12 étaient communicants pour l'ensemble des changes, 19 non communicants et 1 était non communicant initialement puis communicant. 146 changes ont été étudiés dans cette seconde phase. Les patients avaient des caractéristiques comparables entre les deux phases (tableau I).

	Phase avant N=30	Phase ANI N=32	p
Données démographiques			
Sexe (ratio H/F)	0,60	0,66	0,65
Age (ans)	57 ± 15	52 ± 18	0,38
Poids (kg)	75 ± 19	71 ± 16	0,46
Taille (cm)	167 ± 11	168 ± 11	0,35
HTA	47%	28%	0,13
Motif d'admission en réanimation, n (%)			0,63
Chirurgie urgente	21 (70%)	23 (72%)	
Chirurgie programmée	6 (20%)	4 (13%)	
Médical	3 (10%)	5 (16%)	
Pathologies / Types d'atteinte, n (%)			
Cérébrolésé	15 (50%)	12 (38%)	0,32
Traumatisé	10 (33%)	15 (47%)	0,28
Cicatrice abdominale ou thoracique	4 (13%)	9 (28%)	0,15
Jour d'inclusion dans l'étude (J)	2,1 [0,9-3,4]	1,9 [1,0-2,8]	0,39
Gravité			
IGS II	47 ± 15	46 ± 17	0,29
SOFA	6,9 ± 3,0	6,6 ± 3,7	0,36
Noradrénaline	18 (60%)	18 (56%)	0,76
Ventilation invasive	27 (90%)	29 (91%)	0,93
Ventilation invasive > 48h	20 (67%)	21 (66%)	0,93

Tableau I : Caractéristiques des patients

ANI : Analgesia Nociception Index ; ratio H/F : ratio homme/femme ; HTA : hypertension artérielle ; IGS II : Index de Gravité Simplifiée II ; SOFA : score Sepsis-related Organ Failure Assessment

2. Construction du protocole d'analgésie avec l'ANI utilisé pour prédire la douleur

a. Fiabilité de l'ANI pour l'évaluation de la douleur en réanimation

L'ANI variait significativement de 66.5 [63.8 - 69.3] en moyenne au repos à 43,3 [40,6 - 46,0] lors du change ($p < 0,001$). L'ENS variait significativement de 2,84 [2,17 - 3,52] en moyenne au repos à 5,02 [4,16 - 5,89] lors du change ($p = 0,048$). Le BPS variait significativement de 3,24 [3.11 - 3.38] en moyenne au repos à 4,18 [3,91 - 4,44] lors du change ($p < 0,001$).

Nous avons construit les courbes ROC entre ANI et douleur chez le sujet non communicant (ASC 0,82) et le sujet communicant (ASC 0,80, cf annexe III).

Chez le sujet non communicant, le meilleur seuil de l'ANIi durant le change pour définir la survenue de douleur durant le change était, selon l'index de Youden, de 49 chez le sujet non communicant (sensibilité de 89%, spécificité de 62%, valeur prédictive positive de 36% et valeur prédictive négative de 96%). Le BPS et l'ANI étaient négativement corrélés de manière statistiquement significative, avec un coefficient de corrélation $r = - 0,480$, $p < 0,001$, $N = 184$.

Chez le sujet communicant, le meilleur seuil était de 51 (sensibilité de 62%, spécificité de 89%, valeur prédictive positive de 89% et valeur prédictive négative de 62%). L'ENS et l'ANI étaient négativement corrélés de manière statistiquement significative, avec un coefficient de corrélation $r = - 0,367$, $p < 0,001$, $N = 90$.

b. Evaluation des valeurs seuils d'ANI pour prédire la survenue de douleur lors du change et intégration au protocole d'analgésie du service

Chez le sujet communicant, l'ANIm de repos était bien corrélé à la survenue d'une douleur au cours du change (Figure 3). Le meilleur seuil selon l'index de Youden était 71 avec une sensibilité de 71%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 38%.

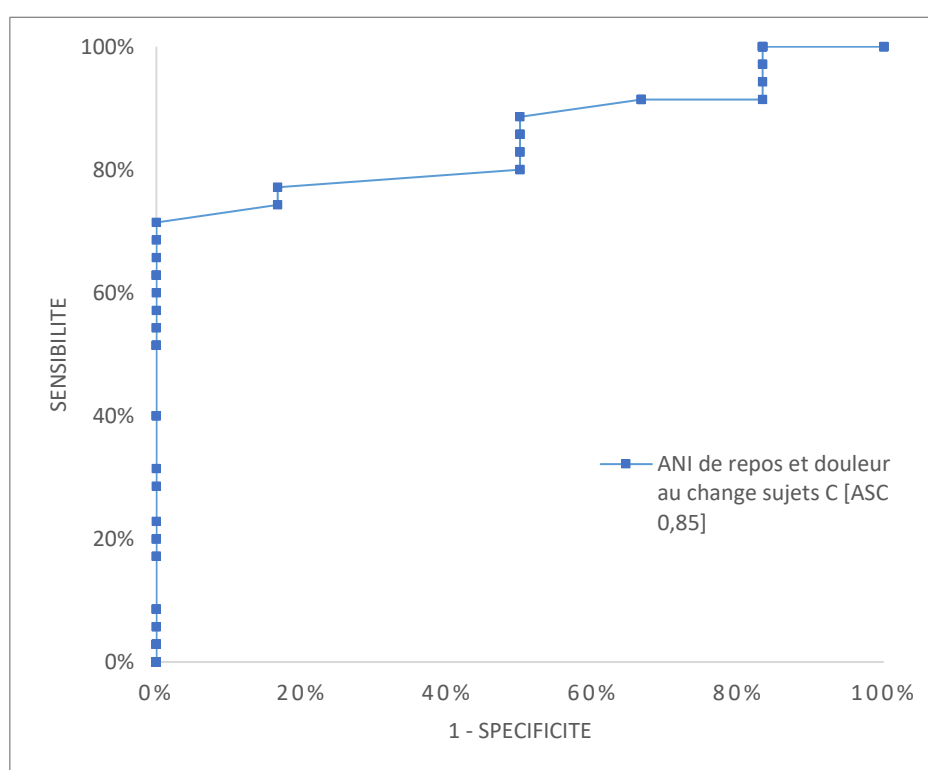


Figure 3 : Courbe ROC prédiction de la douleur par l'ANI chez le sujet communicant
ASC : Aire Sous la Courbe ; sujets C : sujets communicants.

Chez le sujet non communicant, l'ANIm de repos était corrélé à la survenue d'une douleur au cours du change de façon moins puissante (Figure 4). Le meilleur seuil selon l'index de Youden était 63 avec une sensibilité de 66%, une spécificité de 64%, une valeur prédictive positive de 48% et une valeur prédictive négative de 79%.

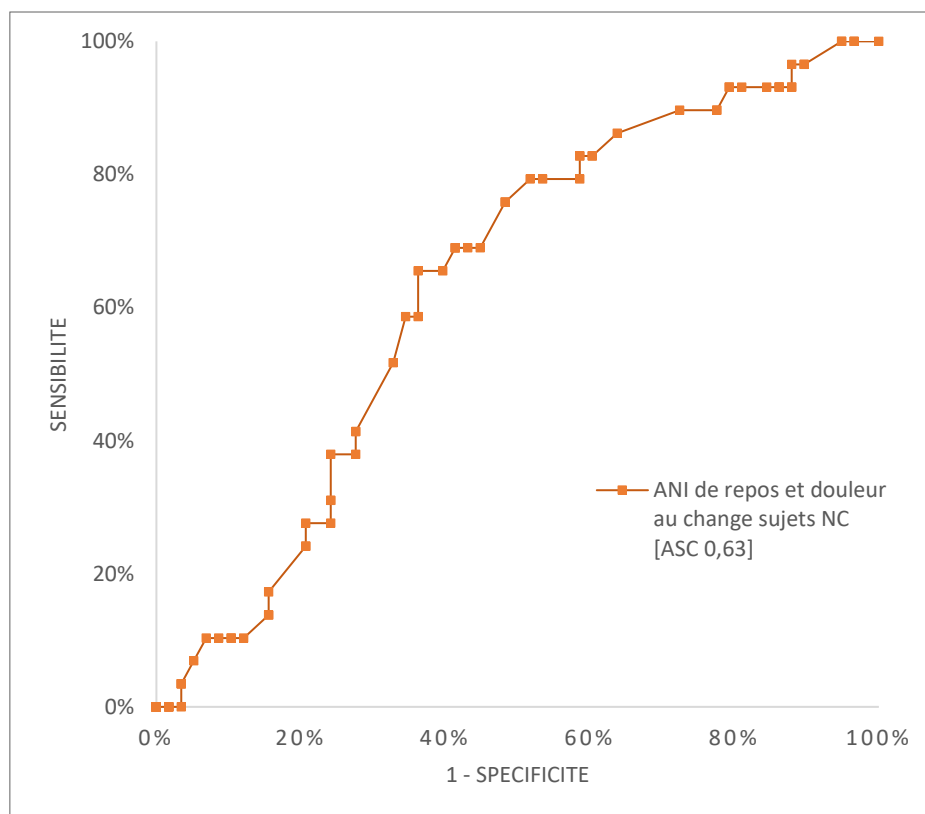


Figure 4 : Courbe ROC prédiction de la douleur par l'ANI chez le sujet non communicant
 ASC : Aire Sous la Courbe ; sujets NC : sujets non communicants.

3. Comparaison des phases avant et après intégration de l'ANI au protocole d'analgésie du service

a. *Changes*

Cent trente-sept changes ont été effectués durant la 1^{ère} phase, soient $4,6 \pm 1,7$ changes par patient. Quatre-vingt-douze (67%) changes étaient réalisés chez des patients non communicants, et 45(33%) chez des patients communicants.

Cent quarante-six changes ont été effectués durant la seconde phase, soient $4,6 \pm 1,6$ changes par patient. Cent (68%) changes étaient réalisés chez des patients non communicants, et 46 (32%) chez des patients communicants.

Les changes étaient réalisés dans les mêmes conditions de sédation ($p = 0,417$). Les patients avaient un protocole antalgique en place au moment du change selon les mêmes proportions ($p = 0,146$). Cependant, le type de morphinique administré différait avec une plus grande proportion de patient ayant un protocole de morphine ou oxynorm dans la phase avant et davantage de patient ayant du sufentanil ou du rémifentanil dans la phase ANI ($p = 0,045$).

	AVANT N=137	ANI N=146	p
Type de patients			0,809
Communicant	45 (33%)	46 (32%)	
Non communicant	92 (67%)	100 (68%)	
Bolus avant le change	28 (20%)	51 (35%)	< 0,001
1 bolus	28 (20%)	23 (16%)	
2 bolus		28 (19%)	
Protocole antalgique morphinique			
Aucun	53 (39%)	69 (47%)	0,146
Protocole			0,045
Sufentanil	19 (14%)	31 (21%)	
Rémifentanil	30 (22%)	24 (16%)	
PCA de morphine ou oxynorm	35 (25%)	22 (15%)	
Sédation	30 (22%)	38 (26%)	0,417
Noradrénaline	34 (25%)	30 (21%)	0,391

Tableau II : Caractéristiques des changes

ANI : Analgesia Nociception Index ; PCA : Patient Controlled Analgesia

Dans la phase après, en application du protocole, un plus grand nombre de patients se voyait administrer un morphinique avant le change : 51/146 changes soit 35% versus 28/137 changes soit 20% avant utilisation de l'ANI, $p < 0,001$ Le tableau III résume les doses de morphiniques reçus au cours des boli lors de la deuxième phase, et leur proportion par rapport aux morphiniques reçus quotidiennement.

Protocole usuel d'analgésie prescrit	Posologie quotidienne du morphinique	Boli réalisés selon protocole ANI	Posologie quotidienne de boli en lien avec ANI	Pourcentage boli / morphiniques quotidiens
Sufentanil (µg)	360 [248 - 525]	Sufentanil (µg)	20 [12,5 - 40]	5,6% [3,6% - 8,2%]
Rémifentanil (mg)	14,25 [12,75 - 15,00]	Rémifentanil (mg)	0,35 [0,19 - 0,48]	2,2% [1,9% - 2,6%]
Morphine (mg)	37 [30 - 46]	Morphine (mg)	6 [3 - 6]	16,2% [6,1% - 23,1%]
Aucun		Sufentanil (µg)	15 [10 - 27,5]	
		Morphine (mg)	4 [4 - 8]	

Tableau III : Posologie des morphiniques administrés selon la prescription médicale et les bolus en lien avec l'utilisation de l'ANI

ANI : Analgesia Nociception Index

b. Critère de jugement principal : comparaison de l'incidence de la douleur au cours des changes entre les 2 phases.

L'incidence de la douleur au cours du change a significativement diminué avec l'utilisation de l'ANI : 43% (59/137) versus 27% (39/146), pour les phases avant et après, $p=0,004$.

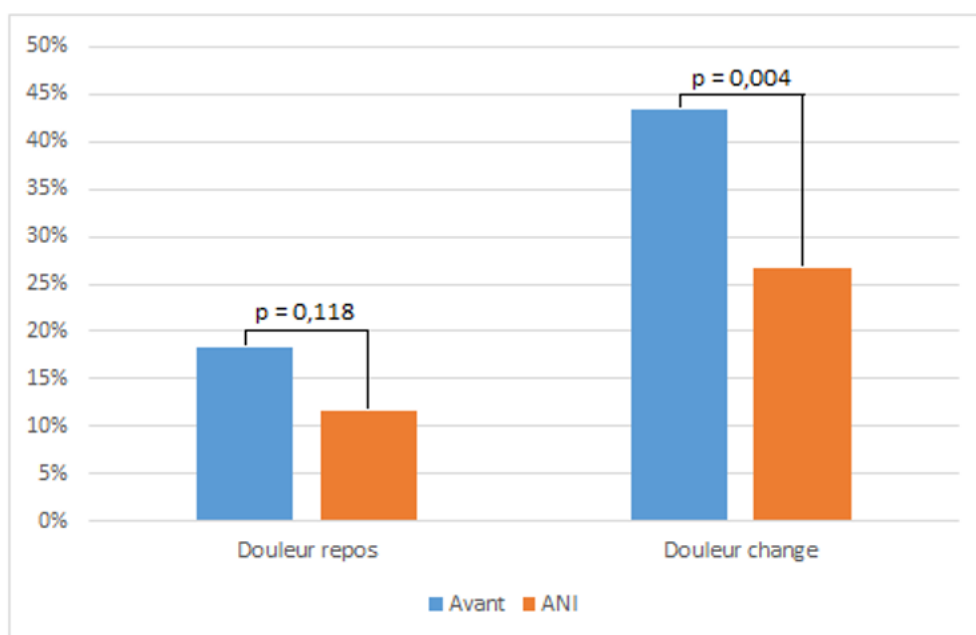


Figure 5 : Douleur au repos et au cours du change avant utilisation de l'ANI et avec utilisation de l'ANI

ANI : Analgesia Nociception Index

La différence d'incidence de la douleur est significative chez les sujets communicants : 69% (31/45 patients) dans la phase avant versus 48% (22/46 patients) avec utilisation de l'ANI, $p = 0,042$; et chez les sujets non communicants : 30% (28/92 patients) versus 17% (17/100 patients) respectivement, $p = 0,028$.

Par ailleurs, chez les patients non douloureux avant le change, l'utilisation de l'ANI permet également de réduire l'incidence de douleur pendant le change (34%

(38/111 patients) versus 20% (26/129 patients) avec utilisation de l'ANI, $p = 0,016$).

Au cours de la deuxième phase, on note 8% de non-respect du protocole (pas d'injection de bolus malgré un ANIm inférieur au seuil ou patient douloureux avant le change). Les patients chez qui le protocole n'était pas respecté étaient douloureux dans 45% des cas au cours du change (5/11), versus 25% en cas de respect du protocole (34/135), $p = 0,071$.

IV. Discussion

L'utilisation de l'ANI dans un protocole d'analgésie nous a permis de réduire de façon significative la survenue de douleur lors du change des patients en réanimation.

Au cours de la phase sans utilisation de l'ANI, l'incidence de la douleur au repos (18%) et au change (43%) étaient proches des valeurs décrites dans la littérature (1). Dans notre étude, l'ANI est un bon reflet de la douleur du patient ressentie au moment de la mesure, et ce chez le patient communicant ou non. Le seuil d'ANI, permettant de définir au mieux un évènement douloureux est proche de 50, ce qui est là aussi proche des valeurs objectivées dans les précédentes études en anesthésie (19,24,25) et en réanimation (26), dans lesquels le meilleur seuil d'ANI permettant d'objectiver la douleur est compris entre 43 et 55. Il semble être plus fiable pour objectiver une douleur que la variation de pression artérielle systolique, mais surtout que la variation de fréquence cardiaque. Concernant l'évolution du score ANI et des échelles de douleur entre le repos et le change, nous avons retrouvé des tendances similaires à celle de l'étude effectuée en réanimation par l'équipe du Pr Chanques (26). Le coefficient de corrélation entre ANI et BPS est également similaire.

La capacité de l'ANIm de repos à prédire la survenue d'une douleur au cours du change était satisfaisante chez le sujet communicant, avec un seuil de 71 et une aire sous la courbe de 0,85 (sensibilité 71%, spécificité de 100%). Ainsi, chez ces patients, l'injection d'un morphinique a pu être guidée par l'ANI, avec une réduction de la prévalence de la douleur au cours du change.

Chez le sujet non communicant, l'ANIm est moins performant pour prédire la survenue d'un évènement douloureux (aire sous la courbe de 0,63). Ce résultat est similaire à l'analyse post-hoc effectuée dans l'étude montpelliéraine (26). L'utilisation de l'ANI a cependant permis la diminution de la douleur au cours du change chez ces patients également.

La douleur au repos baisse de manière non significative entre les 2 phases. Cette tendance est celle retrouvée dans les études sur la douleur. En effet, le fait d'étudier la douleur ou de mettre en place un protocole d'analgésie dans un service permet une sensibilisation des équipes, et ainsi une diminution de la prévalence de la douleur (1,14,15). Par ailleurs, on constate qu'au cours de la deuxième phase, les patients ayant un ANIm inférieur au seuil voulu avant la réalisation du change, que le protocole soit ou non respecté, étaient plus douloureux que ceux ayant un ANI supérieur au seuil, et ce de manière significative ($p = 0,012$). La prévalence de la douleur chez ces patients est proche de celle des patients de la première phase, sans utilisation de l'ANI.

Les boli réalisés au cours des changes lors de la deuxième phase représentaient une faible proportion des morphiniques administrés quotidiennement chez les patients ayant un protocole morphinique prescrit. Les patients n'ayant pas de morphinique administré de façon systématique recevaient en valeur médiane 4[4–8] mg de morphine ou 15[10–27,5] µg de sufentanil par journée d'utilisation de l'ANI. Ces posologies ne sont pas élevées et ne représentent donc pas de risque majeur pour les patients traités.

Peu d'études sur l'utilisation de l'ANI en réanimation ont été effectuées à ce jour. L'étude Montpelliéraine (26) a objectivé des résultats similaires en terme de corrélation entre ANI et BPS, mais aussi de variation de ces paramètres au cours

du change. Les patients étudiés étaient plus sélectionnés ; seuls les patients de réanimation non communicants, non cérébrolésés, ayant un score de RASS ≤ 3 étaient inclus. Nous avons décidé de n'exclure aucun patient de réanimation pouvant être évalué par des échelles de douleur et n'ayant pas de contre-indication à l'utilisation de l'ANI.

En outre, aucune étude portant sur la capacité de l'ANI à prédire la survenue d'un évènement douloureux n'avait été effectué à ce jour. L'équipe montpelliéraine a effectué une analyse post-hoc dans laquelle l'ANI avait une mauvaise performance pour prédire la survenue d'une douleur au cours du change. L'étude portant uniquement sur des sujets non communicants, ces données sont proches des nôtres, avec une aire sous la courbe de 0,63 pour la capacité de l'ANI à prédire une douleur chez les sujets non communicants. Par ailleurs, elle évaluait cette prédictibilité sur différents stimuli, comprenant le change en latéral mais aussi la pose de cathéter ou les aspirations trachéales.

L'intégration du score ANI à la décision d'administrer un bolus de morphinique avant le change a permis de diminuer significativement la douleur chez l'ensemble des patients inclus ($p = 0,004$), aussi bien communicants ($p = 0,041$) que non communicants ($p = 0,028$). L'utilisation de l'ANI a permis de mieux guider l'injection d'antalgiques, avec peu de patients douloureux quand l'ANI avant le change était supérieur au seuil.

Les relevés étaient effectués de façon prospective par les équipes en charge du patient. Après une courte formation, les infirmières ont rapidement acquis l'habitude des relevés d'ANI, l'appareil étant simple d'installation, d'utilisation et non invasif. Par ailleurs, les échelles de douleur de l'étude sont celles utilisées habituellement et de façon pluriquotidienne par les équipes. Ces éléments ont

permis une bonne adhésion des équipes en charge des changes à l'étude, avec un respect du protocole satisfaisant (92% des changes au cours de la phase avec utilisation de l'ANI).

Les boli effectués correspondaient également aux habitudes du service. Ils étaient adaptés au protocole de morphinique prescrit au patient par les médecins du service le jour du change, de manière identique au protocole sans utilisation de l'ANI, avec uniquement une adaptation de la décision de réaliser ou non un bolus en fonction du score ANI.

La principale limite de cette étude est son caractère monocentrique, avec un effectif relativement faible. Cependant, nous avons fait un calcul d'effectif et du nombre de changes nécessaires. Par ailleurs, nous avons inclus tous les patients chez qui l'ANI pouvait être utilisé et les échelles de douleur établies. Les patients de l'étude correspondent aux patients habituellement hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale étudié, en termes de caractéristiques démographiques, de gravité et de motif d'hospitalisation. Nous avons choisi de ne pas exclure les sujets neurolésés, qui représentent 44% des patients inclus, et d'inclure à la fois les sujets communicants et non communicants.

Une autre limite est la méthodologie avant / après. De précédentes études (1,14,15) ont démontré qu'instaurer un protocole de douleur permet de diminuer significativement son incidence. Dans notre étude, la douleur au repos baisse de 33% entre les deux phases, ce de manière non significative ($p = 0,118$).

Une étude multicentrique, randomisée, serait intéressante pour confirmer les données obtenues.

V. Conclusion

L'utilisation de l'ANI, intégrée à un protocole d'analgésie, pourrait permettre la diminution de la douleur au cours de soins des patients hospitalisés en réanimation.

La conduite d'une étude de forte puissance, multicentrique, randomisée, semble intéressante pour confirmer ces données.

Bibliographie

1. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit*: Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1691–9.
2. Puntillo KA, Max A, Timsit J-F, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, et al. Determinants of Procedural Pain Intensity in the Intensive Care Unit: The Europain Study. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Nov 21;131126070246006.
3. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II*: Crit Care Med. 2004 Feb;32(2):421–7.
4. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, van Dongen HP, Bruins P, Belitser SV, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. Crit Care. 2008;12(1):R15.
5. Ahlers SJGM, van der Veen AM, van Dijk M, Tibboel D, Knibbe CAJ. The Use of the Behavioral Pain Scale to Assess Pain in Conscious Sedated Patients: Anesth Analg. 2010 Jan;110(1):127–33.
6. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med. 2001 Dec;29(12):2258–63.
7. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. Anesth Analg. 2005 Nov;101(5):1470–6.
8. Grosclaude C, Asehnoune K, Demeure D, Millet S, Champin P, Naux E, et al. Estimation de la douleur induite par les soins de réanimation par les différentes catégories de soignants. Ann Fr Anesth Réanimation. 2010 Dec;29(12):884–8.
9. Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. Br J Anaesth. 2006 Oct 22;98(1):76–82.
10. Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault P-F, et al. A Prospective Study of Agitation in a Medical-Surgical ICU. Chest. 2005 Oct;128(4):2749–57.
11. Woods JC, Mion LC, Connor JT, Gonzales JP, Stoller JK, Arroliga AC, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. Intensive Care Med. 2004 Jun 1;30(6):1066–72.
12. Payen J-F, Bosson J-L, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit: A Post Hoc Analysis of the DOLOREA Study. Anesthesiology. 2009 Dec;111(6):1308–16.
13. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2016 Mar 31;374(13):1253–63.
14. Robinson BRH, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An Analgesia–Delirium–Sedation Protocol for Critically Ill Trauma Patients Reduces Ventilator Days and Hospital Length of Stay: J Trauma Inj Infect Crit Care. 2008 Sep;65(3):517–26.

15. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized Intensive Care Unit Management of Analgesia, Sedation, and Delirium Improves Analgesia and Subsyndromal Delirium Rates: *Anesth Analg*. 2010 Aug;111(2):451–63.
16. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade J-C, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med*. 2005 Jan;33(1):120–7.
17. Bratneb G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1386–9.
18. Granja C, Lopes A, Moreira S, Dias C, Costa-Pereira A, Carneiro A, et al. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care Lond Engl*. 2005 Apr;9(2):R96-109.
19. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Mar;81(3):288–97.
20. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Mar 11]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235255681730139X>
21. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleight JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”–Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):81–90.
22. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanyl administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017 Aug;36(4):229–32.
23. Abdullayev R, Uludag O, Celik B. Índice de Analgesia/Nocicepção: avaliação da dor aguda pós-operatória. *Braz J Anesthesiol*. 2019 Jul;69(4):396–402.
24. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013 Sep;111(3):453–9.
25. 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. *Br J Anaesth*. 2014 Apr;112(4):715–21.
26. Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A, De Jong A, Carr J, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth*. 2017 Oct;119(4):812–20.

Liste des figures

Figure 1 : Déroulement de la recherche chez un malade au cours de la première phase....	28
Figure 2 : Déroulement d'un change chez un malade au cours de la deuxième phase.....	30
Figure 3 : Courbe ROC prédiction de la douleur par l'ANI chez le sujet communicant.....	35
Figure 4 : Courbe ROC prédiction de la douleur par l'ANI chez le sujet non communicant...	36
Figure 5 : Douleur au repos et au cours du change avant utilisation de l'ANI et avec utilisation de l'ANI.....	39

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des patients.....	33
Tableau II : Caractéristiques des changes.....	38
Tableau III : Posologie des morphiniques administrés selon la prescription médicale et les boli en lien avec l'utilisation de l'ANI.....	38

Table des matières

Liste des abréviations.....	17
I. Introduction.....	20
1. La douleur.....	20
a. Définitions	20
b. Etiologies et incidence de la douleur en réanimation.....	20
c. Evaluation de la douleur.....	21
d. Sédation et analgésie	22
e. Conséquences de la douleur en réanimation.....	22
f. Prise en charge de la douleur	23
2. L'Analgesia Nociception Index (ANI)	24
a. Principe.....	24
b. Objectiver une douleur en anesthésie par l'ANI	25
c. Prédiction de la survenue d'un évènement douloureux par l'ANI.....	25
d. L'ANI en réanimation.....	26
3. Objectifs de l'étude	26
II. Matériel et méthodes.....	27
1. Schéma général de l'étude	27
2. Patients.....	27
a. Critères d'inclusion	27
b. Critères de non-inclusion	28
c. Critères de sortie d'étude.....	28
3. Données recueillies	28
a. Phase avant utilisation de l'ANI.....	28
b. Evaluation de la fiabilité de l'ANI et construction du protocole d'analgésie utilisant l'ANI .	29
c. Phase avec utilisation de l'ANI	30
4. Critère de jugement principal.....	31
5. Critères de jugement secondaires.....	31
6. Analyse statistique	32

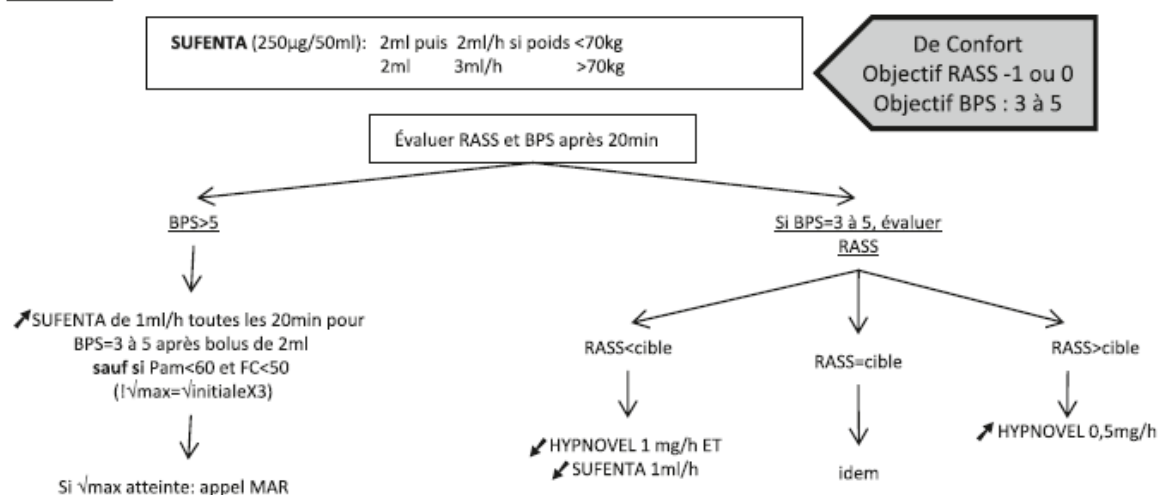
III.	Résultats	33
1.	Patients.....	33
2.	Construction du protocole d'analgésie avec l'ANI utilisé pour prédire la douleur	34
a.	Fiabilité de l'ANI pour l'évaluation de la douleur en réanimation	34
b.	Evaluation des valeurs seuils d'ANI pour prédire la survenue de douleur lors du change et intégration au protocole d'analgésie du service	35
3.	Comparaison des phases avant et après intégration de l'ANI au protocole d'analgésie du service	37
a.	Changes	37
b.	Critère de jugement principal : comparaison de l'incidence de la douleur au cours des changes entre les 2 phases.....	39
IV.	Discussion	41
V.	Conclusion	45
	Bibliographie.....	46
	Liste des figures.....	48
	Liste des tableaux.....	49
	Table des matières	50
	Annexes	52

Annexes

I – Protocoles d'analgésie du service

a. Par sufentanil en objectif confort

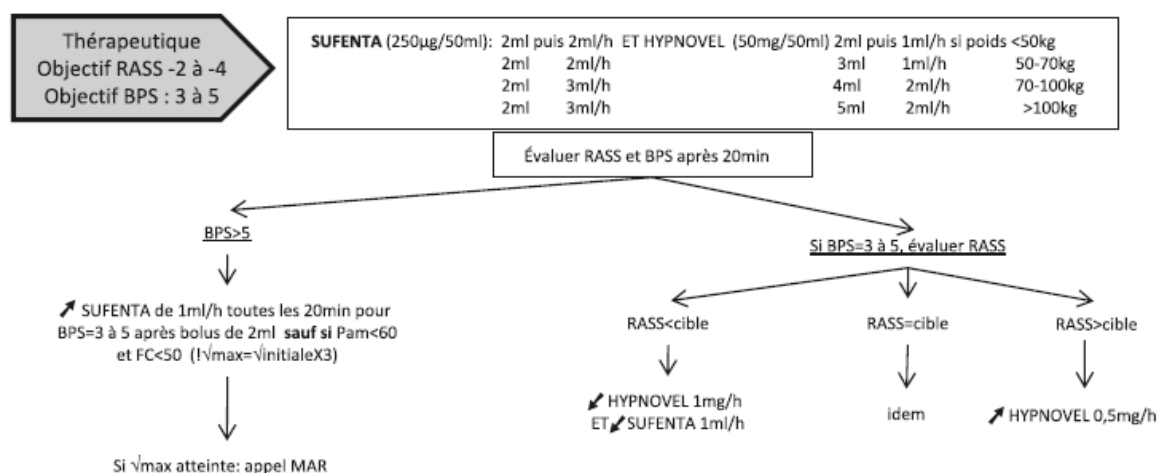
AU REPOS



AUX SOINS

- Pour un geste invasif (KT, drain,...): SUFENTA bolus de 2ml 10 min avant
- Pour acte douloureux prévisible (nursing,...): SUFENTA bolus de 1ml si poids<70kg ou 2ml si poids>70kg 10 min avant

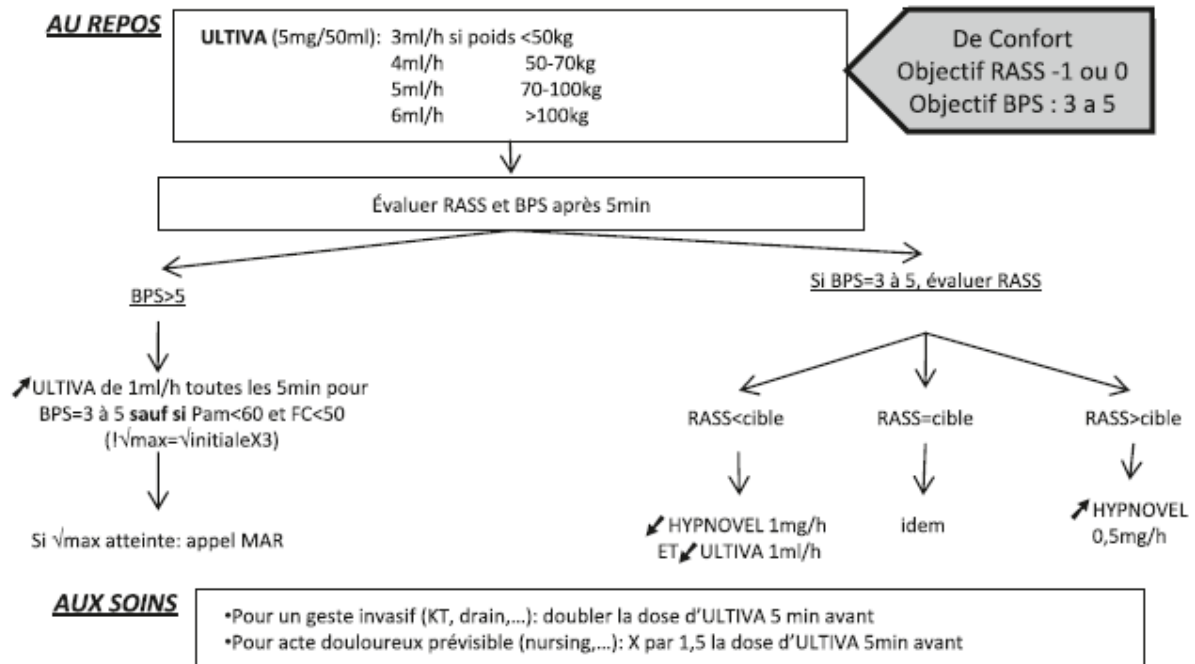
b. Par sufentanil en objectif thérapeutique



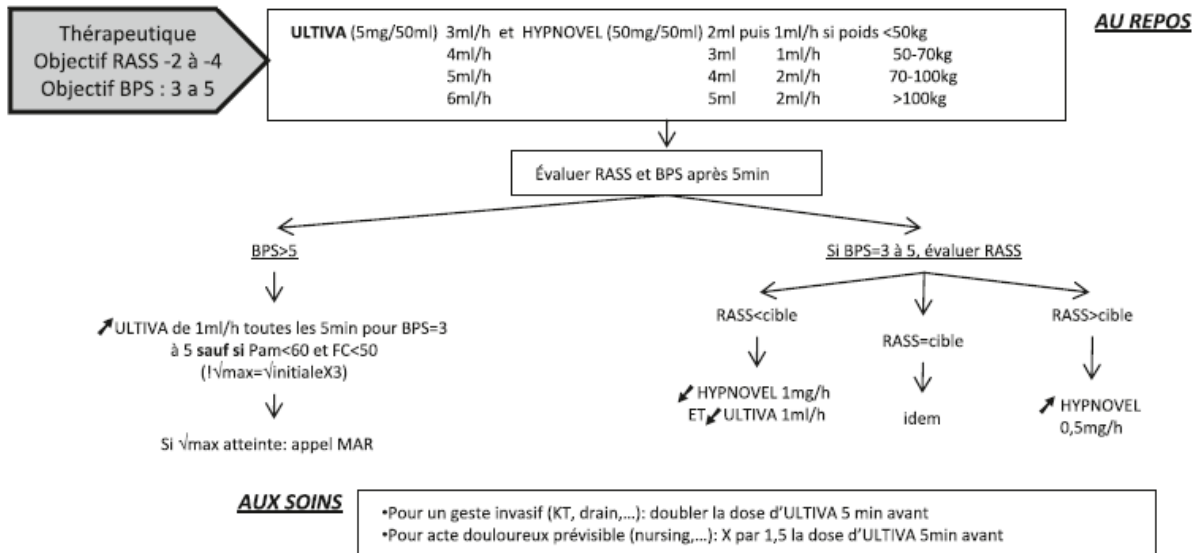
AUX SOINS

- Pour un geste invasif (KT, drain,...): SUFENTA bolus de 2ml 10 min avant
- Pour acte douloureux prévisible (nursing,...): SUFENTA bolus de 1ml si poids<70kg ou 2ml si poids>70kg 10 min avant

c. Par rémifentanyl en objectif confort



d. Par rémifentanyl en objectif thérapeutique



II – CRF pour la deuxième phase de l'étude : exemple d'un patient non communicant ayant un protocole d'analgésie par rémifentanyl

<p>AVANT LE CHANGE vitesse ultiva : ml/h</p> <p><i>ANI avant le change = chiffre orange, avant toute stimulation</i></p> <p>ETAPE 1 - Recueil au repos avant toute stimulation douloureuse</p> <p>ANI : <input style="width: 50px;" type="text"/> BPS : <input style="width: 50px;" type="text"/> PA : / () FC :</p> <p>Si ANI < 63 ou BPS ≥ 5 Faire posologie d'ultiva x 1,5</p> <p>Si ANI ≥ 63 et BPS < 5 Faire le change</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>ETAPE 2 - Recueil 10 min après modification de posologie</p> <p>ANI : <input style="width: 50px;" type="text"/> BPS : <input style="width: 50px;" type="text"/> PA : / () FC :</p> <p>Si ANI < 63 ou BPS ≥ 5 Faire posologie d'ultiva x 1,5</p> <p>Si ANI ≥ 63 et BPS < 5 Faire le change</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>ETAPE 3 - Recueil 10 min après 2ème modification de pos PA : / () FC :</p> <p>ANI : <input style="width: 50px;" type="text"/> BPS : <input style="width: 50px;" type="text"/> puis faire le change quelques soient l'ANI et le BPS</p>	<p>Ne pas faire de modification de posologie si</p> <p>- FC < 50 / min</p> <p>- PAM < 60 mmHg</p>
---	---

<p>PENDANT LE CHANGE</p> <p>PA max : / () FC max :</p> <p>ANI instantané = <i>minimum sur la courbe jaune</i> : <input style="width: 150px;" type="text"/> BPS maxi : <input style="width: 50px;" type="text"/></p>	
--	--

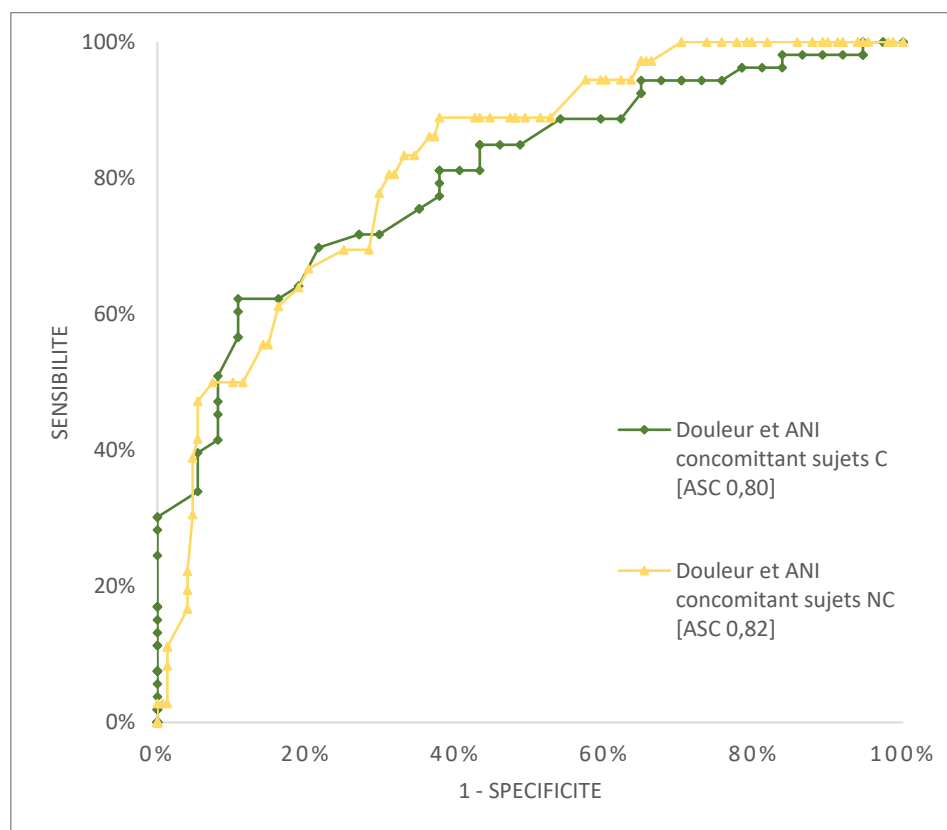
CHANGE n°

Date :

Heure :

Remarques ou problème à noter :

III – Courbes ROC : capacité de l’ANI à objectiver une douleur chez le sujet communicant (ASC 0,80) et chez le sujet non communicant (ASC 0,82)



ASC : Aire Sous la Courbe ; ANI : Analgesia Nociception Index.

REANI : Un protocole d'analgésie utilisant l'Analgesia Nociception Index permet de diminuer la douleur lors des changes en réanimation : une étude avant / après.

RÉSUMÉ

Introduction

La mobilisation en latéral (change) est une intervention souvent douloureuse chez les patients de réanimation, et répétée plusieurs fois par jour. L'indice de nociception d'analgésie (ANI) évalue la balance analgésie / nociception, en étudiant la variabilité de la fréquence cardiaque. Il a été validé en anesthésie, mais peu étudié en réanimation. L'objectif de cette étude était d'évaluer si un protocole d'analgésie basé sur l'ANI pouvait réduire l'incidence de la douleur au cours du change.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, de type avant / après, évaluant l'incidence de la douleur pendant le change, sans puis avec un protocole d'analgésie basé sur l'ANI. La douleur était évaluée à l'aide de l'échelle numérique simplifiée (douleur = ENS = 4) chez le patient capable de communiquer (patient communicant (PC)) ou en utilisant une échelle comportementale de la douleur (douleur = BPS = 5) sinon (patient non communicant (PNC)). Au cours de la première phase (3 mois), nous avons mesuré l'ANI de repos, avant le change et appliqué le protocole d'analgésie habituel. Nous avons utilisé des courbes ROC (Receiver-Operating Characteristic) pour définir les meilleurs seuils ANI au repos capables de prédire un change douloureux. Au cours de la deuxième phase (4 mois), nous avons utilisé un protocole modifié basé sur l'ANI (les infirmières administraient un bolus d'analgésie selon l'ANI de repos, avant le change). Nous avons comparé l'incidence de la douleur au cours du change entre les deux phases, chez les PC et les PNC séparément.

Résultats

Nous avons réalisé 137 changes chez 30 patients (âge 57 ± 15 ans, 12 (40%) femmes, IGSII 47 ± 15) et 146 chez 32 patients (âge 52 ± 18 ans, 11 (34%) femmes, IGSII 46 ± 17) pendant les deux phases successives. Un ANI = 71 prédisait la survenue de douleur pendant le change chez les PC (ASC = 0,85, sensibilité 71%, spécificité 100%) et un ANI = 63 chez les PNC (ASC = 0,63, sensibilité 66%, spécificité 64%). L'administration d'un bolus avant le change était plus fréquente au cours de la deuxième phase: 51 (35%) vs 28 (20%), $<0,001$. L'incidence de la douleur au repos n'était pas différente entre les 2 phases ($p = 0,118$), mais l'incidence de la douleur pendant le change était plus faible avec l'utilisation de l'ANI (27% avec vs 43%, $p = 0,004$).

Conclusion

La douleur pendant le change est fréquente chez les patients de réanimation. L'utilisation d'un protocole d'analgésie utilisant l'ANI permet une réduction de cette incidence, de près de 40%.

Mots-clés : Douleur ; réanimation ; analgesia nociception index ; sédation-analgésie ; protocole de soins infirmier

An Analgesia Nociception Index-based analgesia protocol reduces pain during nursing in critically ill patients : a before/after study.

ABSTRACT

Introduction

Nursing care is a frequent procedure in the critically ill, repeated several times a day, but it is often painful. The Analgesia Nociception Index (ANI) evaluates analgesia/nociception balance, by studying the heart rate variability. It has been validated in anesthesia, but not in the critical care. The objective of this study was to assess whether an ANI based analgesia protocol may reduce the incidence of pain during nursing care.

Methods

We performed a prospective, monocentric, before/after study, assessing the incidence of pain during nursing care without and then with an ANI-based analgesia protocol. Pain during nursing was assessed using a Numerical Scale (pain=NS=4) in patient able to communicate (communicating patient (CP)) or using the Behavior Pain Scale (pain=BPS=5) if not (non-communicating patient (NCP)). During the first phase (3 months), we measured the resting ANI, before nursing and applied our regular nurse-driven analgesia-sedation protocol. We used Receiver-operating characteristic (ROC) curves to define the best resting ANI thresholds able to predict a painful nursing. During the second phase (4 months), used a modified, ANI-based protocol (nurses gave an analgesia bolus according to resting ANI before the nursing). We compared the incidence of painful nursing during the two periods, in both CP and NCP.

Results

We evaluated 137 nursing in 30 patients (age 57 ± 15 yrs, 12(40%) women, IGSII 47 ± 15) and 146 in 32 patients (age 52 ± 18 yrs, 11(34%) women, IGSII 46 ± 17) during the two successive phases. An ANI=71 predicts the occurrence of pain during nursing in CP (AUC=0.85, Sensitivity 71%, Specificity 100%), and an ANI=63 in NCP (AUC=0.63, Sensitivity 66%, Specificity 64%). Administration of a bolus before nursing was more frequent during the second phase: 51(35%) vs 28(20%), $<0,001$. The incidence of resting pain was not different between the 2 phases ($p=0.118$), but the incidence of pain during the nursing was lower with the use of ANI (27% with vs 43%, $p=0.004$).

Conclusion

Pain during nursing care is common in critically ill patients. The use of an ANI-based analgesia protocol allows a reduction of this incidence, by almost 40%.

Keywords : Pain; intensive care ; analgesia nociception index ; analgesia-sedation ; nurse-driven protocols