

Université de Montréal

Efficacité d'un dispositif combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur
d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence :
Un essai clinique randomisé de non-infériorité

Par
Ariane Ballard

Faculté des sciences infirmières

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae doctor
en sciences infirmières
option soins et santé

Décembre 2019

© Ariane Ballard, 2019

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :
Efficacité d'un dispositif combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur
d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence :

Un essai clinique randomisé de non-infériorité

Présentée par :
Ariane Ballard

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Lucie Richard
Présidente-rapporteuse

Sylvie Le May
Directrice de recherche

Caroline Arbour
Membre du jury

Anaïs Lacasse
Examinatrice externe

Gabrielle Pagé
Représentante du doyen de la FESP

Résumé

Les procédures impliquant des aiguilles sont la plus importante source de douleur chez les enfants. Considérant qu'il est impossible d'éliminer complètement la douleur ressentie lors de procédures douloureuses, il est de la responsabilité professionnelle de l'infirmière d'assurer sa gestion à l'aide d'interventions non-pharmacologiques et/ou pharmacologiques. Les interventions actuellement disponibles pour le soulagement de la douleur procédurale des enfants nécessitent beaucoup de temps ou de personnel, ce qui représente des barrières à leur implantation dans les services d'urgence. Par conséquent, l'utilisation d'une intervention non-pharmacologique rapide et facile d'utilisation pourrait permettre de pallier ces contraintes. À cet effet, un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) a été développé dans l'objectif d'optimiser le soulagement de la douleur procédurale pédiatrique. Ce dernier repose sur deux mécanismes permettant la modulation du message douloureux, soit la théorie du portillon et les contrôles inhibiteurs nociceptif diffus. Le dispositif Buzzy semble donc être une avenue prometteuse pour surmonter les obstacles reliés à la gestion de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence.

Le but principal de cette étude était de déterminer si un dispositif combinant le froid et la vibration (dispositif Buzzy) était considéré comme étant non-inférieur à un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence.

Cet essai clinique randomisé de non-infériorité parallèle à deux groupes a été mené dans le service d'urgence d'un centre hospitalier universitaire pédiatrique (CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada). Un total de 352 enfants âgés entre 4 et 17 ans a été recruté et 346 ont été randomisés, soit au groupe expérimental (dispositif Buzzy=172) ou au groupe contrôle (anesthésique topique=174). Pour les participants ayant été assignés au groupe expérimental, le dispositif Buzzy a été appliqué à environ 5 cm au-dessus du site d'insertion et a été maintenu en place tout au long de la procédure. Pour les participants ayant été assignés au groupe contrôle, un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) a été appliqué au niveau du site d'insertion 30 minutes avant la procédure. Selon l'analyse en intention de traiter, la différence moyenne de

douleur procédurale entre les deux groupes à l'étude (dispositif Buzzy : $3,92 \pm 3,13$; anesthésique topique : $3,27 \pm 3,02$) était de 0,64 (95%IC -0,10 à 1,26) sur l'échelle de mesure *Color Analogue Scale* (0-10). Ceci démontre donc que le dispositif Buzzy n'est pas considéré comme étant non-inférieur à l'anesthésique topique. En ce qui concerne la détresse procédurale, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée avec les deux échelles de mesures utilisées (*Procedure Behavior Check List* : $p=0,104$; *Children's Fear Scale* : $p=0,421$). Il n'y avait également aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne le succès de la procédure au premier essai ($p=0,489$) ainsi que la mémoire de la douleur 24 heures après la procédure ($p=0,346$). De plus, aucun effet secondaire n'a été enregistré pour les participants ayant utilisé le dispositif Buzzy et seulement un évènement est survenu chez un participant ayant reçu l'anesthésique topique. Enfin, les parents des deux groupes ont rapporté être satisfaits avec l'intervention reçue par leur enfant ($p=0,257$) et la majorité des infirmières (65,0%) ont manifesté une préférence pour le dispositif Buzzy.

Le dispositif Buzzy n'est pas considéré comme étant non-inférieur à un anesthésique topique pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. Toutefois, considérant que les anesthésiques topiques sont sous-utilisés dans les services d'urgence, le dispositif Buzzy représente une alternative intéressante à cette méthode pharmacologique nécessitant un temps d'application. Par conséquent, le dispositif Buzzy pourrait être davantage transférable à la pratique et les cliniciens pourraient possiblement l'intégrer plus facilement dans leur routine quotidienne.

Mots-clés : douleur procédurale, détresse, procédures impliquant des aiguilles, pédiatrie, interventions infirmières, interventions non-pharmacologiques

Abstract

Needle-related procedures are considered as the most important source of pain in children in hospital settings. It is now recognized that even minor procedures can result in physiological, psychological and emotional consequences. For these reasons, management of children's pain and distress through pharmacological and/or non-pharmacological intervention is essential. Healthcare professionals working in the Emergency Department (ED) setting face particular challenges regarding procedural pain management related to their work environment. Time constraints, heavy workload, and busy environment represent barriers to the use of available interventions for pain management during needle-related procedures. Therefore, the use of a rapid, easy-to-use intervention could improve procedural pain management practices in the context of the ED. As such, the Buzzy device, which is a bee-shaped device combining vibration and cold, seems to be a promising alternative. The theoretical bases of this device are the Gate Control Theory and the diffuse noxious inhibitory controls, both generating the modulation of pain.

The primary objective of this study was to determine if a device combining cold and vibration (Buzzy device) was considered as non-inferior (no worse) to a topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) for pain management in children undergoing needle-related procedures in the ED.

This randomized, controlled, non-inferiority trial with two parallel groups was conducted in the ED of a university pediatric tertiary hospital center (CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada). A total of 352 participants were enrolled and 346 were randomized to either experimental (Buzzy device=172) or control (topical anesthetic=174) groups. For the participants allocated to the experimental, the Buzzy device was applied 5 cm above the insertion site group just before the needle-related procedure and was maintained in place throughout the procedure. For the participants allocated to the control group, a topical anesthetic cream (liposomal lidocaine 4%) was applied at the insertion site 30 minute before the needle-related procedure. Using an intention-to-treat analysis, the mean difference in procedural pain scores between the experimental group ($3,92 \pm 3,13$) and the control group ($3,27 \pm 3,02$) was 0.64 (95%CI -0,10 to 1,26) using the Color Analogue Scale, showing that the Buzzy device was

not non-inferior to the topical anesthetic. Regarding the procedural distress, no significant difference was found between groups using the both measuring scales (Procedure Behavior Check List: $p=0,104$; Children's Fear Scale: $p=0,421$). In addition, no significant difference was also found between groups regarding the success of the procedure at first attempt ($p=0,489$) and the memory for pain 24 hours after the procedure ($p=0,346$). Parents of both groups were satisfied with the received interventions ($p=0,257$) and the majority of nurses (65,0%) preferred the Buzzy device over the topical anesthetic. No adverse events occurred in the cold and vibrating group and one adverse event was reported in the topical anesthetic cream group.

The non-inferiority of the cold and vibrating device over a topical anesthetic was not demonstrated for pain management of children during needle-related procedure in the ED. However, considering that topical anesthetics are underused in the ED setting, the Buzzy device seems to be a promising alternative as it is a rapid, low-cost, easy-to-use and reusable intervention. Consequently, it could be more likely to be translated into clinical practice and adopted by clinicians for routine use.

Keywords: procedural pain, procedural distress, needle-related procedures, pediatric, nursing interventions, non-pharmacological interventions

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures	13
Liste des sigles et des abréviations	16
Remerciements.....	21
Avant-propos.....	25
Chapitre 1. Problématique	29
1.1. But de l'étude, hypothèses et questions de recherche.....	34
1.1.1. But de l'étude.....	34
1.1.2. Hypothèses et questions de recherche	34
1.1.3. Questions de recherche	35
Chapitre 2. Recension des écrits	37
2.1. La neurophysiologie de la douleur procédurale.....	37
2.1.1. Les fibres nociceptives et non-nociceptives	38
2.1.2. Les mécanismes physiologiques de la douleur	40
2.2. La modulation de la douleur	42
2.2.1 La théorie du portillon	42
2.2.2. Les contrôles inhibiteurs nociceptif diffus.....	43
2.2.3. Le rôle du dispositif Buzzy dans la modulation de la douleur.....	44
2.3. Les facteurs biopsychosociaux influençant la perception de la douleur.....	45
2.3.1. Les facteurs biologiques	45
2.3.2. Les facteurs psychologiques	47
2.3.3. Les facteurs sociaux et environnementaux	48
2.4. Les interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques pour le soulagement de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles.....	49

2.4.1. Les interventions pharmacologiques	50
2.4.2. Les interventions non-pharmacologiques	51
2.5 Introduction au premier article.....	57
Article 1. <i>Efficacy of the Buzzy Device for Pain Management during Needle-Related Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis</i>	58
Abstract.....	59
Introduction.....	60
Method	63
Results.....	71
Discussion.....	86
Conclusion	89
2.6. Cadres théoriques.....	91
2.6.1. Atraumatic Care Framework	91
2.6.2. Le modèle conceptuel de Young	91
Chapitre 3. Méthode.....	94
3.1 Introduction au deuxième article	94
Article 2. <i>External Cold and Vibration for Pain Management of Children Undergoing Needle-Related Procedures in the Emergency Department: A Randomized Controlled Non-Inferiority Trial Protocol</i>	95
Abstract.....	96
Introduction.....	97
Method	100
Discussion.....	111
Ethics and dissemination	113
Chapitre 4. Résultats	116
4.1 Introduction au troisième article	116
Article 3. <i>External cold and vibration for pain management in children undergoing needle-related procedures: A randomized controlled non-inferiority trial</i>	117
Abstract.....	118
Introduction.....	119
Methods	121

Results.....	125
Discussion.....	134
Conclusion	136
Chapitre 5. Discussion	139
5.1 Contributions empiriques.....	139
5.1.1 Principaux résultats issus de l'étude	139
5.1.2 Risques de biais relatifs aux résultats	142
5.2. Considérations méthodologiques.....	149
5.2.1. Pertinence du devis de recherche.....	149
5.2.2. Choix de la marge de non-infériorité.....	150
5.2.3. Échelles d'auto-évaluation de la douleur.....	152
5.3. Implications pour la pratique et la formation.....	153
5.3.1. Implications pour la pratique clinique	153
5.3.2 Implications pour la formation	157
5.4 Pistes de recherches futures	158
5.4.1. Conception et mise en place d'essais cliniques rigoureux auprès de différents milieux cliniques et populations	158
5.4.3 Essai clinique pragmatique	159
5.4.3 Études psychométriques	160
Conclusion	163
Références bibliographiques.....	165
Annexe A. Article 1: Supplementary content.....	165
Annexe B. Procédure à suivre pour le recrutement	201
Annexe C. Formulaire d'éligibilité.....	202
Annexe D. Formulaire d'information et de consentement.....	203
Annexe E. Formulaire de collecte de données.....	208
Annexe F. Color Analogue Scale.....	214
Annexe G. Procedure Behavior Check List.....	215
Annexe H. Children's Fear	216
Annexe I. Questionnaire de satisfaction - Infirmières	217
Annexe J. Faces Pain Scale – Revised.....	219

Annexe K. Approbation éthique	220
Annexe L. Autorisation relative à un essai expérimental	222
Annexe M. Article 2. Supplementary content	225
Annexe N. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.....	229

Liste des tableaux

Article 1.

Table 1. – Characteristics of included studies.....	74
Table 2. – Overall summary of findings	85
Supplemental Table 1. – Search strategies.....	165
Supplemental Table 2. – Risk of bias rating and rationale for individual study.....	172
Supplemental Table 3. – Summary of findings, Comparison 1 Buzzy device VS No-treatment comparator.....	178
Supplemental Table 4. – Summary of findings, Comparison 2 Buzzy device + topical anesthetic VS Vapocoolant spray + topical anesthetic.....	180
Supplemental Table 5. – Summary of findings, Comparison 3 Buzzy device + comfort plan VS Topical anesthetic + comfort plan.....	181
Supplemental Table 6. – Summary of findings, Comparison 3 Buzzy device VS Distraction cards	182

Article 3.

Table 1. – Baseline sociodemographic and clinical characteristics of participants	128
Table 2. – Primary outcome analysis	129
Table 3. – Subgroups analysis for pain outcomes according to age groups.....	130
Table 4. – Secondary outcomes.....	131
Table 5. – Nurses’ satisfaction regarding both interventions.....	133
Supplemental Table 1. – Baseline socio-demographic and clinical characteristics – Per-protocol population	225
Supplemental Table 2. – Subgroups analysis on age for pain outcomes – Per-protocol population.....	226
Supplemental Table 3. – Secondary outcomes – Per-protocol population	227

Liste des figures

Figure 1. – Mécanismes physiologiques de la douleur (Beaulieu, 2013).....	40
Figure 2. – Théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965)	43
Figure 3. – Dispositif Buzzy.....	56
Figure 4. – Modèle conceptuel de Young (2005).....	93
Article 1.	
Figure 1. – PRISMA flow diagram.....	72
Figure 2. – Risk of bias graph: review authors’ judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies	78
Figure 3. – Risk of bias summary: review authors’ judgements about each risk of bias item for each included study.....	79
Figure 4. – Forest plot of the standardized mean difference (95%CI) in self-reported procedural pain between Buzzy device and No-treatment comparator.	81
Figure 5. – Forest plot of the standardized mean difference (95%CI) in self-reported procedural pain between Buzzy device and No-treatment comparator according to the type of needle-related procedures.	84
Supplemental Figure 1. – Analysis 1.2., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 2 Parent-reported procedural pain	183
Supplemental Figure 2. – Analysis 1.3., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 3 Observer-reported procedural pain.....	184
Supplemental Figure 3. – Analysis 1.4., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 4 Parent-reported procedural anxiety.....	185
Supplemental Figure 4. – Analysis 1.5., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 5 Observer-reported procedural anxiety.	186
Supplemental Figure 5. – Analysis 1.6., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 6 Success of the procedure at first attempt.....	187

Supplemental Figure 6. – Analysis 1.7., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 7 Satisfaction	188
Supplemental Figure 7. – Analysis 1.8., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 8 Occurrence of adverse event/side effect	189
Supplemental Figure 8. – Analysis 2.1., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 1 Self-reported procedural pain.	190
Supplemental Figure 9. – Analysis 2.2., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 2 Parent-reported procedural pain.	191
Supplemental Figure 10. – Analysis 2.3., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 3 Behavioral measures – Procedural anxiety.	192
Supplemental Figure 11. – Analysis 2.4., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 4 Success of the procedure at first attempt.....	193
Supplemental Figure 12. – Analysis 3.1., Comparison 3 Buzzy + Comfort plan vs Topical anesthetic + Comfort plan, Outcome 1 Self-reported procedural pain.	194
Supplemental Figure 13. – Analysis 3.2., Comparison 3 Buzzy + Comfort plan vs Topical anesthetic + Comfort plan, Outcome 2 Behavioral measures – Procedural pain.....	195
Supplemental Figure 14. – Analysis 3.3., Comparison 3 Buzzy + Comfort plan vs Topical anesthetic + Comfort plan, Outcome 3 Success of the procedure at first attempt.....	196
Supplemental Figure 15. – Analysis 4.1., Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards, Outcome 1 Self-reported procedural pain.	197
Supplemental Figure 16. – Analysis 4.2., Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards, Outcome 2 Parent-reported procedural pain.	198

Supplemental Figure 17. – Analysis 4.3., Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards,
Outcome 3 Observer-reported procedural pain. 199

Supplemental Figure 18. – Analysis 4.4, Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards,
Outcome 4 Success of the procedure at first attempt. 200

Article 3.

Figure 1. – Study flow chart 126

Liste des sigles et des abréviations

ANCOVA	Analyse de covariance
CAMPIS	<i>Child-Adult Medical Procedure Interaction Scale</i>
CAS	<i>Color Analogue Scale</i>
CAPS	<i>Children's Anxiety and Pain Scale</i>
CFS	<i>Children's Fear Scale</i>
CHEOPS	<i>Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	<i>Confidence interval</i>
CIND	Contrôles inhibiteurs nociceptif diffus
CIHR	Canadian Institutes of Health Research
CINHAL	<i>Cummulative Index of Nursing and Allied Health Sciences</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	<i>Case report form</i>
DNIC	<i>Diffuse noxious inhibitory controls</i>
ED	<i>Emergency Department</i>
FLACC	<i>Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale</i>
FPS-R	<i>Faces Pain Scale – Revised</i>
FRQ-S	Fonds de Recherche du Québec - Santé
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation guidelines</i>
IASP	International Association for the Study of Pain
IC	Intervalle de confiance
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors

IM	<i>Intramuscular</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IV	<i>Intraveineux/Intravenous</i>
MCSD	<i>Minimal clinically significant difference</i>
MEES	Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement Supérieur
NNCCPV-PV	<i>Non-communicating Children's Pain Checklist – Postoperative Version</i>
NRS	<i>Numerical Rating Scales</i>
OSBD	<i>Observational Scale of Behavioral Distress</i>
PedIMMPACT	<i>Pediatric Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i>
PICH	Pain in Child Health
PP	<i>Per-protocole/Per-protocol</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PBCL	<i>Prodedure Behavior Check List</i>
QNRN	Quebec Nursing Research Network
REB	<i>Research Ethics Board</i>
RevMan	<i>Review Manager Software</i>
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RR	<i>Risk ratio</i>
RRISIQ	Réseau de recherche en intervention en sciences infirmières du Québec
SAS	Statistical Analysis System
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SPIRIT	<i>Standard Protocol Items for Reporting in Trials</i>
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
StaR	<i>Standards for Research in Child Health</i>

URCA	Unité de Recherche Clinique Appliquée
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VRS	<i>Verbal Rating Scales</i>
WBFPRS	<i>Wong Baker Faces Pain Rating Scale</i>

*À mes grands-pères,
Yvon et Robert*

Remerciements

Mes premiers remerciements sont dédiés à ma directrice de recherche, Madame Sylvie Le May, qui m'a prise sous son aile dès les premiers instants et qui m'a offert un soutien inégalé tout au long de mon parcours aux études supérieures, de la maîtrise jusqu'au doctorat. Elle a été une directrice exemplaire de par sa grande disponibilité ainsi que son dévouement pour ma réussite académique et professionnelle. Son accompagnement continu et son support indéfectible m'ont amené à faire preuve d'audace intellectuelle et scientifique, ce qui m'a permis de me développer à mon plein potentiel. De plus, elle m'a appris à toujours avoir les aspirations les plus hautes qui soit et c'est ce qui fait de moi une étudiante ambitieuse et prête à intégrer le monde de la recherche. Je la remercie pour les nombreux échanges scientifiques et les nombreuses opportunités qu'elle m'a offerte au cours des six dernières années. Sylvie, tu as été bien plus qu'une directrice et je n'aurai jamais assez de mots pour te témoigner ma reconnaissance. Merci de m'avoir transmise ta passion pour le soulagement de la douleur, ta rigueur scientifique et ta détermination. Tu m'as donné l'élan professionnel nécessaire pour être en mesure de prendre mon envol.

À tous les membres du corps professoral de la Faculté des Sciences infirmières de l'Université de Montréal, merci de m'avoir partagé vos connaissances et votre dévouement à la discipline infirmière. Chacun de vous a contribué à définir la personne que je suis aujourd'hui et je vous en suis grandement reconnaissante. Je remercie également celles qui ont fait une différence lors des étapes cruciales de mon cheminement doctoral, soit Anne Bourbonnais et Argerie Tsimicalis lors de l'examen général de synthèse ainsi que José Côté et Isabelle Tremblay lors du comité d'approbation. Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance pour vos critiques constructives, vos réflexions et suggestions, elles ont permis d'apporter mon projet à un niveau supérieur. J'offre également mes plus sincères remerciements aux membres du jury qui ont accepté de siéger sur mon comité de thèse.

Aux différents organismes subventionnaires, merci de m'avoir permis de me consacrer entièrement à la réalisation de mes études doctorales : le Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement Supérieur (MEES), les Fonds de Recherche en Santé – Québec (FRQ-S), le

Réseau de recherche en intervention en sciences infirmières du Québec (RRISIQ), la Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal (FESP), et l'Ordre régional des infirmiers et infirmières de l'Abitibi-Témiscamingue (ORIIAT).

À tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette étude, que ce soit de près ou de loin, je vous remercie du fond du cœur. À Dr Evelyne Doyon-Trottier, Dr Benoit Bailey et Dr Naveen Poonai, merci pour votre continuel support, pour vos précieux conseils et pour le partage de votre expertise. Aux infirmières de recherche, Maryse, Ramona et Marie-Christine, merci d'avoir cru en mon projet dès les premiers instants et d'en avoir facilité la réalisation, le succès de cette étude vous reviens. Merci à Samara et Émilie pour votre contribution ainsi que le précieux temps investi dans la collecte des données. Enfin, un merci tout spécial aux infirmières, aux infirmières auxiliaires, aux préposés aux bénéficiaires, aux médecins de l'urgence du CHU Sainte-Justine, ainsi qu'aux enfants et aux familles participantes pour votre implication dans ce projet de recherche et pour votre enthousiasme pour le Buzzy.

À Christelle, merci de m'avoir accompagné quotidiennement pendant les quatre premières années de ce parcours doctoral. Ce fut un honneur d'avoir débuté et terminé ce défi d'envergure à tes côtés. Un sincère merci d'avoir été la personne sur qui je pouvais toujours compter, dans les bons comme dans les moins bons moments. Notre complicité et notre amitié (et notre productivité!) s'est développée de manière incroyable au fil du temps, ce qui nous a permis d'accomplir de grandes choses ensemble. Nous avons été une équipe du tonnerre! Au-delà du travail, ce fut un réel plaisir de partager des moments d'amitié avec toi, que ce soit à travers nos nombreuses et interminables discussions téléphoniques ou nos milles et une escapades en congrès. Je suis reconnaissante envers la vie de t'avoir mise sur ma route, tu as fait une énorme différence dans mon parcours. Heureusement, notre amitié ne se termine pas avec le dépôt de cette thèse. Je te souhaite bonne chance dans la réalisation de tes nouveaux défis, tu mérites le meilleur.

À mes collègues au doctorat avec qui j'ai débuté cette grande aventure, Véronique, Émilie, Jérôme et Natasha, je vous remercie. J'ai été privilégiée de vivre ces premières années à vos côtés, vous les avez rendus tellement plus agréables. À mes collègues au doctorat dont j'ai croisé la route en cours de parcours, Andréane, Guillaume, et Marc-André, merci de m'avoir

fait cadeau de votre amitié. Vous m'avez donné la dose de motivation nécessaire pour parcourir les derniers kilomètres jusqu'à la ligne d'arrivée, et ce, malgré les moments d'essoufflement. Merci de m'avoir transmis votre force et votre motivation pour le travail bien fait. Je vous souhaite à tous le meilleur des succès pour la suite, j'espère que nos chemins se recroiseront.

En périphérie à cette thèse de doctorat, je tiens également à exprimer ma gratitude aux personnes significatives de ma vie sans qui ce grand et long périple n'aurait pu être possible. À vous tous, cette thèse je vous la dédie.

À mes parents, Jeanne et Denis, merci de m'avoir toujours encouragé à aller au bout de mes rêves et de m'avoir appris à faire face à l'adversité avec brio. Merci d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir soutenu (morale et financièrement) dans la poursuite de mes études (bien que vous ne deviez pas vous douter que j'allais être à l'université pendant 10 ans). Vous m'avez enseigné à ne jamais baisser les bras et à toujours terminer ce que j'entreprends et c'est ce qui me permet d'écrire ces lignes. Je vous serai éternellement reconnaissante de l'éducation et des valeurs que vous m'avez transmises, vous êtes le plus bel exemple qui soit. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous. Papa et maman, encore merci. Je vous aime.

À Justin, mon petit frère préféré, même si tu ne comprends pas toujours tout ce que je fais, je sais que tu es tout de même fier de ta grande sœur. Merci de ta patience et de m'avoir permis de m'évader du monde scientifique à plus d'un moment. Tu peux être fier, toi aussi, de tout ce que tu as accompli.

À Jason, mon conjoint des six dernières années sans qui cette thèse n'aurait jamais vu le jour, merci d'avoir été à mes côtés depuis le jour un de cette grande aventure. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragé et supporté dans les bons comme dans les mauvais moments et dans les réussites comme dans les échecs. Merci d'avoir fait preuve d'une patience légendaire face à mes sautes d'humeur, mes crises existentielles et mes nombreuses remises en question. Merci d'avoir su me changer les idées et me redonner le sourire lorsque j'en avais le plus de besoin, c'est grâce à toi si je suis demeurée les deux pieds sur terre pendant toutes ces années.

À mamie Rosanne et mamie Rita, merci de votre continuel intérêt pour mon cheminement académique et merci de votre fierté. C'est un honneur d'être votre petite-fille. À papi Yvon et papi Robert, j'aurais tellement aimé que vous puissiez être témoins de ce grand accomplissement, j'espère que vous êtes fiers de moi de là-haut.

À mes précieuses amies, Audrey, Cathy, Florine, Camille, Alexandra, Anne-Renée, Jessica, Chantal, Florence, Marie-Pier et Joséanne, merci pour votre amitié sincère et réciproque. Si je voulais faire un résumé de tous les moments exceptionnels passés en votre compagnie, je devrais certainement rédiger une autre thèse. Vous comprendrez donc que je vais me contenter de vous remercier d'avoir été le soleil dans mes journées grises (et bien plus!).

Avant-propos

Qui ne s'est jamais écrié « Ouch! » lors d'une sensation vive de douleur? Ce « Ouch! », qui est associée au « sentiment que quelque chose fait mal », est la forme la plus intuitive et fondamentale de l'expression de la douleur (Davis, Kucyi, & Moayedi, 2015). Le phénomène de la douleur est profondément enraciné dans l'histoire et on y dénote une influence omniprésente des différentes époques, et ce, depuis les tout débuts de l'expérience humaine (Baszanger, 1998; Dormandy, 2006). Il est d'ailleurs surprenant de constater à quel point des connaissances relativement anciennes ont pu influencer significativement certains traitements actuels. En effet, des études effectuées sur un cadavre de l'Âge du Bronze, le *Iceman*, ont permis de déterminer que les hommes de la préhistoire ont développé l'acuponcture pour pallier la douleur (Carr, 1993). De plus, depuis des milliers d'années, des analgésiques naturels, tels que l'opium, la belladonna et la mandragore, sont au centre de nombreuses expérimentations (Brennan, Carr, & Cousins, 2007). Anciennement, la douleur était associée au « mal », au sens religieux, et on avait recours à des rituels ou des traitements purificateurs pour s'en départir (Marchand, 2009; Morris, 1994). La douleur est donc un phénomène social et complexe étant à l'origine d'importantes préoccupations de la part des chercheurs, des professionnels de la santé et des patients, et ce, depuis des millénaires (Schechter, 2008).

Depuis la création de l'International Association for the Study of Pain (IASP) en 1973, la douleur est considérée comme étant une expérience subjective, complexe et individuelle affectant chaque être humain à un moment ou un autre au courant de la vie, et ce, depuis la naissance jusqu'à la mort (Marchand, 2009). L'IASP (1979) l'a défini comme étant une expérience sensorielle et émotionnelle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle. L'expérience de la douleur est hautement variable et subjectivement vécue d'une personne à une autre et c'est pour cette raison que seule la personne qui la ressent est en mesure de la définir (Davis et al., 2015; Lundeborg, 2015). Sa nature subjective en rend difficile l'évaluation et le traitement, ce qui en fait une des pathologies les plus sous-diagnostiquées et sous-traitées (Turk, Swanson, & Tunks, 2008). La douleur est sans contredit une expérience désagréable qui est

d'une importance critique pour la survie de l'homme puisqu'elle permet de préserver l'intégrité de son organisme (Lundeberg, 2015; Marchand, 2009).

Malgré un engouement pour la phénoménalité de la douleur dans les années 1970, le mythe que les enfants ne ressentaient pas la douleur comme les adultes en raison de fibres nociceptives immatures a persisté jusque dans les années 1980 (Marchand, 2009). Ce n'est seulement que plus tard que l'on a commencé à accorder un certain intérêt scientifique et social à la douleur pédiatrique, et ce, à la suite d'une série d'articles ayant suscité l'attention du public (Cramton & Gruchala, 2012; McGrath, 2011). Au milieu du 20^e siècle, les premiers écrits scientifiques portant sur la douleur pédiatrique se sont principalement intéressés au concept de la douleur récurrente et ceux-ci ont seulement commencé à susciter de l'intérêt dans les années 1980 (Apley, 1959; Bille, 1962; Vahlquist, 1955). En 1977, Eland et Anderson, deux infirmières originaires d'Amérique du Nord, ont étudié les différences entre le soulagement de la douleur des adultes et des enfants à la suite d'interventions chirurgicales similaires (Eland & Anderson, 1977). Malgré de nombreuses limites méthodologiques, cette étude fut l'un des écrits les plus influents du continent et a attiré l'attention de nombreuses communautés universitaires (McGrath, 2011). Ainsi, ceci permet de mettre en lumière le rôle important que les sciences infirmières ont joué depuis les balbutiements de la recherche sur la douleur pédiatrique.

Suite à cette avidité pour la douleur pédiatrique, le développement neurobiologique de la transmission de la douleur, l'évaluation de la douleur dans les différentes populations, la sécurité et l'efficacité des différentes doses d'analgésiques ainsi que le succès des stratégies comportementales et physiques ont été au centre des intérêts des chercheurs dans les années 1990 (Schechter, 2008). Cependant, à l'aube du 21^e siècle, les évidences suggèrent un écart entre la compréhension de plus en plus sophistiquée de la physiopathologie de la douleur et son traitement (Brennan et al., 2007). Pour répondre à cette problématique, la Joint Commission a introduit en 2001 des standards quant au soulagement de la douleur pédiatrique en (Cramton & Gruchala, 2012). Depuis, l'American Pain Society, l'American Academy of Pediatrics et d'autres organisations ont développé des guides de pratique et des lignes directrices pour la gestion de la douleur pédiatrique, qui est à présent considérée comme étant le cinquième signe vital de l'évaluation clinique (Cramton & Gruchala, 2012; Smeltzer & Bare, 2011).

Paradoxalement, 15 ans passées dans ce siècle, malgré l'ensemble de mesures mises en place et des nombreuses connaissances développées sur le sujet, la douleur pédiatrique demeure sous-évaluée et sous-traitée. La principale motivation derrière cette thèse réside dans le désir d'améliorer la gestion de la douleur pédiatrique, tout en poursuivant l'importante contribution des sciences infirmières au développement des connaissances ce domaine.

Chapitre 1. Problématique

Les procédures impliquant des aiguilles, telles que les ponctions veineuses et l'insertion de cathéters intraveineux (IV), sont considérées comme étant l'une des plus importantes sources de douleur et de détresse¹ chez les enfants âgés entre 4 et 18 ans (Friedrichsdorf, Eull, Weidner, & Postier, 2018; Friedrichsdorf et al., 2015; Jeffs et al., 2011; Leahy et al., 2008; Thurgate & Heppell, 2005; Walther-Larsen et al., 2017; Wilson, Megel, Enenbach, & Carlson, 2010). Les niveaux de douleur et de détresse causés par ces procédures peuvent être d'intensité faible à modérée pour certains, alors qu'ils peuvent être d'intensité sévère pour d'autres (Birnie, Chambers, et al., 2014; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; McMurtry et al., 2015; Ortiz, Lopez-Zarco, & Arreola-Bautista, 2012). Malgré que l'intérêt pour l'ontogénie de la douleur procédurale pédiatrique ait considérablement augmenté depuis les deux dernières décennies, plusieurs études ont démontré que les enfants reçoivent un soulagement sous-optimal de leur douleur et de leur détresse lors de procédures impliquant des aiguilles, ceci se traduisant par des niveaux de douleur et de détresse qualifiés de modérés à sévères (Birnie, Chambers, et al., 2014; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; Ortiz et al., 2012; Stevens et al., 2011; Taddio, Ilersich, et al., 2009).

Les procédures impliquant des aiguilles sont fréquemment perçues par les professionnels de la santé comme étant des procédures mineures, banales, sans conséquence et relativement sans douleur (Kennedy, Luhmann, & Zempsky, 2008; Walco, 2008). Toutefois, certaines recherches ont permis de constater qu'une évaluation et une gestion inadéquate de la douleur et de la détresse pouvaient être à l'origine de conséquences pernicieuses de nature physiologique, psychologique et émotionnelle, pouvant aller bien au-delà de la douleur provoquée par la procédure en soi (Birnie, Chambers, et al., 2014; Friedrichsdorf et al., 2015; Harrison et al., 2014; McMurtry et al., 2015; Noel, Chambers, McGrath, Klein, & Stewart, 2012; Noel,

¹ Dans la littérature sur la douleur, les termes « détresse », « anxiété » et « peur » sont souvent utilisés de manière interchangeables. Ainsi, afin d'uniformiser et d'alléger le contenu de cette thèse, le terme « détresse » sera utilisé afin de faire référence tant à la détresse, à l'anxiété qu'à la peur.

Chambers, Petter, et al., 2012; Smeltzer & Bare, 2011; Stinson, Yamada, Dickson, Lamba, & Stevens, 2008; Walco, 2008; Young, 2005). Bien que la douleur et la détresse générées par ces procédures douloureuses puissent se dissiper après seulement quelques minutes ou quelques heures, les conséquences, quant à elles, peuvent avoir des implications à court, tout comme à long terme (Ali, McGrath, & Drendel, 2016; McMurtry et al., 2015; Noel, Chambers, McGrath, et al., 2012; Noel, Chambers, Petter, et al., 2012).

La principale conséquence d'un soulagement inadéquat de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles est la béliénophobie, soit la peur des aiguilles (McMurtry et al., 2015; Sokolowski, Giovannitti, & Boynes, 2010; Taddio et al., 2012). Cette psychopathologie, qui semble être à l'origine d'un mariage entre une prédiction génétique et le fait d'avoir vécu des expériences négatives avec des aiguilles durant l'enfance, toucherait plus de 63% des enfants et 24% des parents (McMurtry et al., 2015; Taddio et al., 2012). Si elle n'est pas prise en charge rapidement, la béliénophobie peut perdurer pendant des décennies et avoir des conséquences négatives proximales (court terme) et distales (long terme) (Goisman et al., 1998; McMurtry et al., 2015; Ost, 1992; Taddio et al., 2012).

Au niveau des conséquences proximales, les enfants atteints de béliénophobie seraient plus enclins à ressentir une intensité de la douleur et de la détresse plus élevée lors de procédures subséquentes ainsi qu'à entretenir une peur des professionnels de la santé (Armfield & Milgrom, 2011; Deacon & Abramowitz, 2006; Gullone, 2000). Il est également important de souligner que les enfants développent une mémoire explicite des événements douloureux entre l'âge de 3 et 4 ans (Noel, Palermo, Chambers, Taddio, & Hermann, 2015). Ainsi, les souvenirs négatifs d'une procédure douloureuse peuvent facilement se transformer en souvenirs exagérés, ceci ayant pour effet d'augmenter l'intensité de la douleur et de la détresse lors de futures procédures (Armfield & Milgrom, 2011; Noel, Chambers, McGrath, et al., 2012; Noel, McMurtry, Chambers, & McGrath, 2010; Noel, Rabbitts, Fales, Chorney, & Palermo, 2017; von Baeyer, Marche, Rocha, & Salmon, 2004). De plus, les enfants souffrant de béliénophobie sont davantage prédisposés à présenter des réponses physiologiques extrêmes en présence d'aiguilles, telles que de l'hypoxémie (Anand & Hickey, 1992; Pokela, 1994), des évanouissements (Hamilton, 1995; Wright, Yelland, Heathcote, Ng, & Wright, 2009), une augmentation du rythme cardiaque et de

la pression artérielle (Deacon & Abramowitz, 2006; Wright et al., 2009) ainsi que des changements hormonaux (Deacon & Abramowitz, 2006; Hamilton, 1995).

Quant aux conséquences distales, les enfants entretenant une peur des aiguilles présenteraient une tendance à éviter le système de santé à l'âge adulte ainsi qu'une appréhension extrême face aux procédures impliquant des aiguilles, pouvant même mener à un refus total d'avoir recours à celles-ci (Sokolowski et al., 2010; Taddio et al., 2010; Taddio, Chambers, et al., 2009; Taddio et al., 2012). Le refus d'avoir recours à ces types de procédures pourrait accroître l'hésitation à la vaccination et en affecter l'observance (Edwards, Hackell, The Committee on Infectious Diseases, & The Committee on Practice and Ambulatory Medicine, 2016; Kennedy, Basket, & Sheedy, 2011; Taddio et al., 2012), en plus de possiblement interférer dans la planification de voyage, la décision d'avoir des enfants et certains choix de carrière (Hamilton, 1995; Sokolowski et al., 2010).

En vertu des activités réservées aux infirmières, en plus d'être responsables d'effectuer des techniques invasives, telles des procédures impliquant des aiguilles, celles-ci ont la responsabilité professionnelle de prodiguer une évaluation adéquate et un soulagement optimal de la douleur et de la détresse des enfants lors de la mise en œuvre de ces procédures douloureuses (OIIQ, 2016; Pretorius, Searle, & Marshall, 2015). Considérant qu'il est impossible d'éliminer complètement la douleur et la détresse ressenties par les enfants lors de ces procédures, un soulagement via des interventions non-pharmacologiques et/ou pharmacologiques s'avère essentiel (Blondal & Halldorsdottir, 2009; Stevens et al., 2011). En ce sens, réduire les effets physiologiques, psychologiques et émotionnels engendrés par les procédures douloureuses devrait être une partie intégrante de la pratique infirmière. À ce sujet, de nombreuses interventions ont été démontrées comme étant efficaces pour la gestion de la douleur et de la détresse lors de procédures impliquant des aiguilles (Birnie, Noel, Chambers, Uman, & Parker, 2018; Crowley et al., 2011; Pillai Riddell et al., 2011; Taddio & McMurtry, 2015). La principale intervention pharmacologique pouvant être utilisée est l'application d'un anesthésique topique, alors que les principales interventions non-pharmacologiques sont les solutions sucrées, la distraction, la stimulation tactile ainsi que l'application du froid. Toutefois, ces interventions ne semblent pas toujours être adaptées au contexte de la pratique clinique, ce

qui fait en sorte qu'elles sont sous-utilisées, et ce, principalement dans les services d'urgence (Chidambaran & Sadhasivam, 2012; Lundeberg, 2015; Stinson et al., 2008; Zempsky, 2008b). Il est important de noter que le manque de connaissance des infirmières quant à l'évaluation et au soulagement contribue également à la sous-utilisation des interventions disponibles (Scott-Findlay & Pollock, 2004).

Le manque de connaissances des infirmières ainsi que les spécificités contextuelles des unités de soins aigus, tels les services d'urgence, imposent un ensemble de défis et de barrières aux infirmières quant à la gestion de la douleur et de la détresse procédurales. Ainsi, les enfants y vivent de hauts niveaux de douleur et de détresse pouvant être attribuables à de multiples facteurs (MacLean, Obispo, & Young, 2007b; Trotter, Ali, Le May, & Gravel, 2015; Walco, 2008; Young, 2005). À cet effet, plusieurs études se sont intéressées aux barrières relatives à l'utilisation de méthodes pharmacologiques et non-pharmacologiques lors de procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence (Cramton & Gruchala, 2012; Fein et al., 2012; Pretorius et al., 2015; Twycross, 2010). Celles qui ont été les plus fréquemment identifiées par les infirmières sont le manque de temps, la charge de travail, le temps d'application des anesthésiques topiques, les espaces limités ainsi que l'interruption dans la continuité des soins (Cramton & Gruchala, 2012; Fein et al., 2012; Pretorius et al., 2015; Twycross, 2010). De plus, le manque de connaissance ainsi que l'environnement souvent bruyant, occupé et chaotique de ces unités de soins mettent également les enfants à risque de recevoir une évaluation et gestion inadéquate de leur douleur et de leur détresse (Cramton & Gruchala, 2012; MacLean et al., 2007b; Ortiz et al., 2012; Pretorius et al., 2015; Young, 2005).

Le faible succès des interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques disponibles pour la gestion de la douleur et de la détresse procédurales dans les services d'urgence témoigne d'un besoin d'innovation dans le domaine. À cet effet, l'utilisation d'une intervention rapide, facile d'utilisation et sans effet secondaire pourrait permettre de pallier les contraintes contextuelles imposées aux infirmières dans les services d'urgence. En ce sens, un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) a été développé par une pédiatre américaine dans l'objectif d'optimiser le soulagement de la douleur procédurale pédiatrique (Baxter & Cohen, 2009). Ce dernier est basé sur la théorie du portillon de Melzack et Wall (1965) ainsi

que sur les contrôles inhibiteurs nociceptif diffus (CIND) (Le Bars, Dickenson, & Besson, 1979a, 1979b), deux mécanismes qui permettent de moduler la transmission du message douloureux au cerveau (Baxter & Cohen, 2009). Le dispositif Buzzy semble donc être une avenue prometteuse pour surmonter les obstacles au soulagement de la douleur dans les services d'urgence, tel le manque de temps. Ainsi, il serait intéressant d'en évaluer son efficacité dans les services d'urgence pour la gestion de la douleur et de la détresse d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles et de le comparer avec l'intervention pharmacologique la plus recommandée, soit les anesthésiques topiques.

Cette présente étude est soutenue par deux cadres de référence associés à la gestion de la douleur pédiatrique, soit l'*Atraumatic Care Framework* (Wong, 1989) et le modèle conceptuel de Young (2005). L'*Atraumatic Care Framework*, qui agira à titre de perspective disciplinaire, mise sur le rôle fondamental de l'infirmière dans la gestion de la douleur et de la détresse des enfants. Il soutient la prestation de soins thérapeutiques par des interventions ayant pour objectif d'éliminer ou de minimiser la détresse physique et psychologique des enfants et de leur famille. Le modèle conceptuel de Young (2005) permet de conceptualiser la réponse à la douleur des enfants lors d'une procédure douloureuse. Ce modèle est particulièrement intéressant puisqu'il intègre les différents facteurs pouvant potentiellement influencer la réponse à la douleur de l'enfant avant, pendant et après la procédure douloureuse, dont la détresse. En effet, la détresse ressentie joue un rôle important dans la réponse et l'expression de la douleur, d'où l'importance de s'y attarder. L'intervention proposée dans le cadre de cette étude, soit le dispositif Buzzy, se situe dans la portion centrale du modèle qui représente le rôle de la théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965) et des CIND (Le Bars et al., 1979a, 1979b) dans la modulation de la douleur. Ainsi, ce modèle met bien en évidence le potentiel du dispositif Buzzy pour moduler la transmission du message douloureux généré par les procédures impliquant des aiguilles.

À ce jour, différents essais cliniques randomisés ont évalué l'efficacité de ce dispositif dans divers milieux (Baxter, Cohen, McElvery, Lawson, & von Baeyer, 2011; Bourdier et al., 2019; Canbulat, Ayhan, & Inal, 2015; Canbulat Sahiner, Inal, & Sevim Akbay, 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad, Kozman, Shahine, Ohanian, & Badr, 2016; Potts, Davis, Elci, & Fein, 2017;

Redfern, Chen, & Sibrel, 2017; Schreiber et al., 2016). Toutefois, la revue systématique et méta-analyse présentée à titre de premier article de cette thèse a permis de démontrer que la qualité des études menées jusqu'à présent est considérée comme étant faible à très faible (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, & Le May, 2019). Ainsi, si l'on souhaite être en mesure de statuer de l'efficacité du dispositif Buzzy, il est nécessaire de mettre en place des études rigoureuses respectant les standards méthodologiques établis pour les essais cliniques randomisés. À notre connaissance, aucune étude des études effectuées jusqu'à présent n'a été menée au Canada et aucune ne s'est intéressée à l'efficacité de ce dispositif selon différents groupes d'âge (4-7 ans, 8-12 ans, 13-17 ans). À cet effet, cette première étude menée et complétée au Canada pourrait également permettre de faciliter le processus d'homologation du dispositif Buzzy auprès de Santé Canada. Enfin, il s'agit de la première étude à aborder cette problématique clinique d'une perspective infirmière et à proposer, en tant que solution, une intervention adaptée au contexte dans lequel les infirmières pratiquent.

1.1. But de l'étude, hypothèses et questions de recherche

1.1.1. But de l'étude

Le but de la présente étude était de déterminer si un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) était considéré comme étant non-inférieur à un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence.

1.1.2. Hypothèses et questions de recherche

Hypothèse de recherche primaire :

- H₁: L'utilisation d'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) est considéré comme étant non-inférieur à l'utilisation d'un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour réduire l'intensité de la douleur per-procédurale (immédiatement après la procédure) d'enfants lors d'une procédure impliquant des aiguilles.

Hypothèses de recherche secondaires :

- H₂: L'utilisation d'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) est considéré comme étant supérieur à l'utilisation d'un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour réduire la détresse per-procédurale d'enfants lors d'une procédure impliquant des aiguilles.
- H₃: Le taux de succès de la procédure au premier essai est considéré comme étant supérieur lors de l'utilisation d'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) que lors de l'utilisation d'un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) lors de procédures impliquant des aiguilles.
- H₄: L'utilisation d'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) est considéré comme étant supérieur à l'utilisation d'un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour réduire la mémoire des événements douloureux (24 heures après la procédure) d'enfants lors d'une procédure impliquant des aiguilles.

1.1.3. Questions de recherche

- Q₁: Est-ce qu'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) est considéré comme étant non-inférieur à un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles selon les groupes d'âge suivant : 4-7 ans, 8-12 ans et 13-17 ans?
- Q₂: Quel est le niveau de satisfaction des infirmières et des parents quant à l'utilisation d'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) ou d'un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour la gestion de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles?
- Q₃: Quels sont les effets indésirables associés à l'utilisation d'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy) et d'un anesthésique topique (lidocaïne liposomale 4%) pour la gestion de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles?

Chapitre 2. Recension des écrits

Le présent chapitre de recension des écrits se décline en six volets. Dans un premier temps, la neurophysiologie de la douleur procédurale et la modulation de la douleur seront abordés afin de bien comprendre les mécanismes y étant impliqués. Par la suite, les différents facteurs biopsychosociaux pouvant influencer la perception de la douleur des enfants seront exposés. Le quatrième volet mettra en lumière les différentes interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques disponibles pour la gestion de la douleur et de la détresse procédurales. Le cinquième volet présentera le premier article de cette thèse portant sur une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité du dispositif Buzzy pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. Finalement, les cadres théoriques qui ont été utilisés pour soutenir cette étude, soit l'*Atraumatic Care Framework* (Wong, 1989) ainsi que le modèle conceptuel de Young (2005), seront présentés et expliqués.

2.1. La neurophysiologie de la douleur procédurale

La douleur, qui se définit comme étant une expérience sensorielle et émotionnelle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle (International Association for the Study of Pain, 1979), est un phénomène hautement variable et subjectivement vécu d'une personne à une autre et c'est pour cette raison que seule la personne qui la ressent est en mesure de la définir (Davis et al., 2015; Lundeberg, 2015). Bien que la douleur soit à présent considérée comme étant le cinquième signe vital (Drendel, Kelly, & Ali, 2011), sa dimension subjective en rend difficile l'évaluation et le traitement, ce qui en fait une des pathologies les plus sous-diagnostiquées et sous-traitées (Turk et al., 2008).

La douleur procédurale se définit comme étant une douleur brève et intense pouvant durer de quelques secondes à plusieurs heures et étant à l'origine de procédures diagnostiques, thérapeutiques ou préventives (Smeltzer & Bare, 2011). Au Canada, un enfant hospitalisé subi

en moyenne 6,3 procédures douloureuses par période de 24 heures (Stevens et al., 2011). Parmi les procédures les plus fréquentes, notons entre autres les ponctions veineuses, l'insertion de cathéters IV, l'insertion de cathéters urinaire, les ponctions lombaires, l'insertion de tubes nasogastriques et les changements de pansements (Curtis, Wingert, & Ali, 2012; Stevens et al., 2011). D'ailleurs, les procédures impliquant les aiguilles, telles que les ponctions veineuses et l'insertion de cathéters IV, sont considérées comme étant la plus importante source de douleur procédurale chez les enfants (Friedrichsdorf et al., 2018; Friedrichsdorf et al., 2015; Jeffs et al., 2011; Leahy et al., 2008; Thurgate & Heppell, 2005; Walther-Larsen et al., 2017; Wilson et al., 2010).

Afin de bien cerner le phénomène de la douleur, il est important de se pencher sur ses composantes, son fonctionnement et ses différents mécanismes.

2.1.1. Les fibres nociceptives et non-nociceptives

La douleur procédurale, et plus spécifiquement les procédures impliquant des aiguilles, est à l'origine d'une stimulation nociceptive de nature mécanique. Les fibres A δ et C, communément appelés nocicepteurs, sont les récepteurs sensoriels à l'origine de la transmission de l'influx nerveux (douloureux) provoquant la sensation de douleur (Beaulieu, 2013; Walker & Baccei, 2014). Les fibres A β , quant à elles, sont des fibres non-nociceptives responsables de la transmission des messages non-nociceptifs, mais elles jouent toutefois un rôle important dans la modulation de la douleur (Marchand, 2009).

Les fibres A β . Les fibres A β sont des fibres myélinisées non-nociceptives de gros calibre qui se caractérisent par une conduction très rapide (Marchand, 2009). Elles transmettent des informations nociceptives reliées à des stimulations mécaniques de faibles intensités seulement (Beaulieu, 2013; Fein, 2012). Ces fibres jouent un rôle dans la modulation du message douloureux en produisant une inhibition localisée de celui-ci lors d'une stimulation nociceptive légère, telles qu'un massage ou une vibration (Marchand, 2009).

Les fibres A δ . Les fibres A δ sont des fibres myélinisées de petit calibre qui sont relativement rapides (mais beaucoup moins que les fibres A β) et qui s'assurent de transmettre

de manière rapide et précise l'information nociceptive (Marchand, 2009; Walker & Bacceti, 2014). Grâce à leur rapidité, ces fibres sont responsables de la première douleur ressentie, soit une douleur aiguë brève et localisée rappelant une piqûre (Fein, 2012; Marchand, 2009). Les fibres A δ sont des mécanorécepteurs, c'est-à-dire qu'elles répondent aux stimuli de nature mécanique, et sont particulièrement réceptives aux piqûres et aux pincements (Beaulieu, 2013; Marchand, 2009). Ces fibres réagissent intensément aux stimuli pouvant potentiellement endommager les tissus cutanés (Marchand, 2009). Par exemple, lors d'une procédure impliquant des aiguilles, les fibres A δ sont responsables de la sensation douloureuse brève et intense ressentie au moment où l'aiguille transperce la peau. Cette première douleur est responsable du réflexe de retrait qu'ont la plupart des enfants lors d'une procédure douloureuse (Fein, 2012; Marchand, 2009).

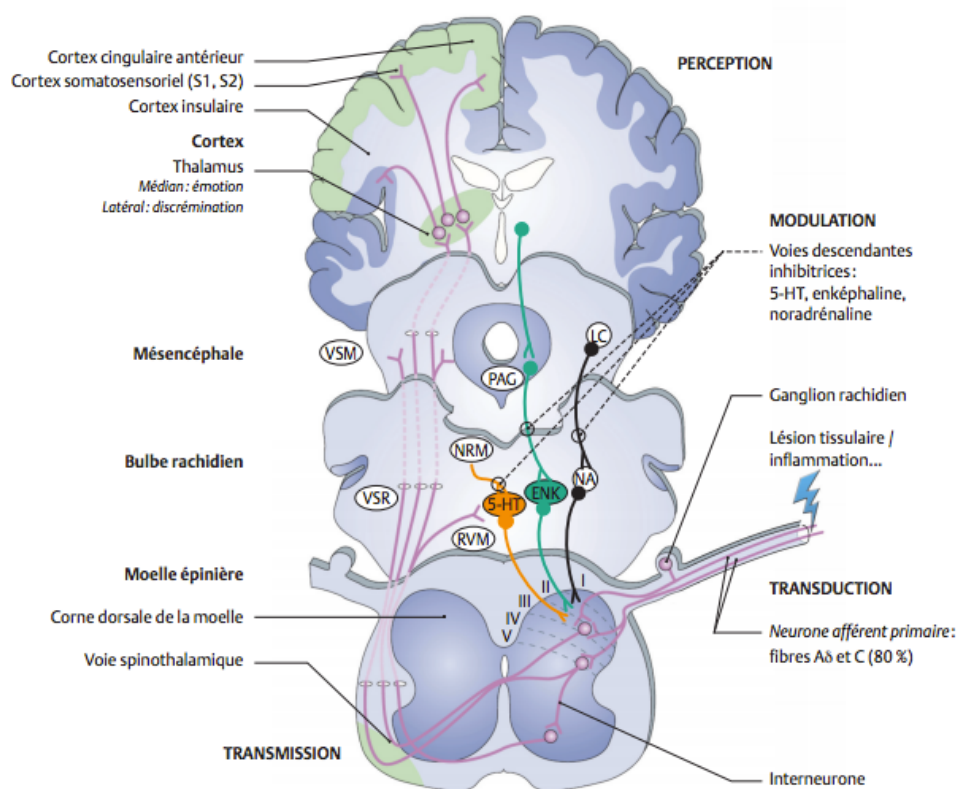
Les fibres C. Les fibres C sont des fibres amyéliniques de petit calibre qui ont une vitesse de conduction lente. Ces fibres sont donc à l'origine d'une douleur plus tardive et diffuse évoquant une sensation de brûlure, et sont, par conséquent, associées à la seconde douleur (Fein, 2012; Marchand, 2009). Les fibres C sont des nocicepteurs qualifiés comme étant polymodaux, c'est-à-dire qu'ils répondent à des stimulations d'origine mécanique, thermique et chimique (Beaulieu, 2013; Smith & Lewin, 2009). Étant principalement stimulées par des stimuli intenses provoqués par des objets pointus, les fibres C jouent un rôle central quant à l'intensité de la douleur ressentie (Marchand, 2009). Par exemple, lors d'une procédure impliquant des aiguilles, les fibres C provoquent une sensation importante de douleur plus tardive et diffuse (seconde douleur) qui est par la suite maintenue, à un degré plus faible. De plus, cette sensation douloureuse peut persister une fois la procédure terminée (Fein, 2012; Marchand, 2009).

Enfin, lors d'une procédure impliquant des aiguilles, les fibres A δ et C sont respectivement responsables de la première et de la deuxième douleur en raison de leur vitesse de conduction distincte (Fein, 2012; Marchand, 2009). Toutefois, il est possible de bloquer temporairement, de manière individuelle, chacune de ces douleurs en stimulant légèrement les fibres A β avec l'aide d'interventions pharmacologiques et/ou non-pharmacologiques (Marchand, 2009). Ces différentes interventions seront présentées dans le cadre de ce chapitre de recension des écrits.

2.1.2. Les mécanismes physiologiques de la douleur

Entre le moment où notre corps reçoit une stimulation mécanique douloureuse (ex : pénétration de l'aiguille dans notre peau lors d'une ponction veineuse) et le moment où l'on ressent la sensation douloureuse y étant associée, il se produit une cascade de réactions électriques et chimiques caractérisées par trois étapes, soit la transduction, la transmission et la perception (Figure 1, p.40) (Fields, 1987).

Figure 1. – Mécanismes physiologiques de la douleur (Beaulieu, 2013)



5-HT : sérotonine ; ENK : enképhaline ; LC : locus cœruleus ; NA : noradrénaline ; NRM : noyau du raphé magnus ; PAG : substance grise périaqueducule ; RVM : moelle rostroventromédiale ; VSM : voie spinomésencéphalique ; VSR : voie spinoréticulée.

Transduction. Lors d'une procédure impliquant des aiguilles, il y a activation de nocicepteurs (fibres nociceptives Aδ et C) qui vont générer le codage du message sensoriel afin que l'information nociceptive (influx douloureux) soit conduite, par le neurone primaire,

jusqu'aux cornes postérieures de la moelle épinière (Beaulieu, 2013; Marchand, 2009). Le phénomène de la transduction renvoie à la dépolarisation des nocicepteurs par des récepteurs nociceptifs canaux situés dans les cornes postérieures de la moelle épinière. Cette dépolarisation permet l'activation des canaux sodiques dépendant du voltage qui vont inciter la génération et la propagation de potentiels d'action (Beaulieu, 2013; Wang & Woolf, 2005; Woolf & Ma, 2007). La création de ces potentiels d'action va favoriser l'entrée de calcium qui, par le fait même, libérera dans la fente synaptique des neuro-modulateurs (inhibiteur ou excitateur) ainsi que des molécules de signalisation (Beaulieu, 2013; Woolf & Ma, 2007).

Transmission. La transmission sensorielle s'effectue selon trois étapes, soit de la périphérie à la moelle épinière, de la moelle épinière au tronc cérébral, puis du thalamus au cortex (Beaulieu, 2013). Le potentiel d'action nociceptif généré par le phénomène de transduction progresse donc jusqu'aux nocicepteurs des cornes dorsales de la moelle épinière, où il y a un premier contact synaptique avec les neurones secondaires des voies spinothalamiques et spinoréticulaires (Marchand, 2009). Avant d'être acheminés vers les centres supérieurs, les neurones secondaires projettent l'information nociceptive vers les noyaux du thalamus somato-sensoriel qui peuvent être divisés en deux groupes, soit les noyaux du complexe ventro-basal et les noyaux du complexe centro-médian (Marchand, 2009). C'est à ce niveau qu'il y a un second contact synaptique avec le troisième neurone qui se charge de transporter l'information nociceptive vers certaines régions du cortex somato-sensoriel et certaines structures limbiques (Marchand, 2009). Ainsi, les noyaux du complexe ventro-basal reçoivent l'information sensorielle des voies spinothalamiques (fibres A β et A δ) et projettent l'influx nerveux vers les cortex primaire et secondaire qui sont responsables de la composante sensori-discriminative de la douleur (Fontaine, Blond, Mertens, & Lanteri-Minet, 2015; Marchand, 2009). Cette composante nous informe des qualités sensorielles de la douleur, soit sa localisation, sa nature et son intensité (Willis, 1985). Les noyaux du complexe centro-médian, quant à eux, reçoivent l'information sensorielle des voies spinoréticulaires (fibres C) et transportent l'influx nerveux vers les différentes structures du système limbique qui sont responsables de la composante motivo-affective de la douleur (Fontaine et al., 2015; Marchand, 2009). Cette composante renvoie à la sensation désagréable de la douleur, au danger qu'elle représente ainsi qu'à sa mémorisation (Willis, 1985).

Perception. La perception de la douleur, qui réfère à l'acheminement de l'information nociceptive dans les centres supérieurs au niveau du cortex, dépend de l'interprétation personnelle du stimuli nociceptif (Marchand, 2009). Ainsi, pour une même procédure impliquant des aiguilles, le stimuli nociceptif va provoquer, d'un enfant à un autre, des douleurs très différentes (McMurtry et al., 2015). Bien qu'on ait actuellement que des connaissances partielles du phénomène de la douleur procédurale en raison de sa complexité, on sait que des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux peuvent en influencer sa perception (Cohen, Maclaren, & Lim, 2008; Craig, 2009; Kazak & Kunin-Batson, 2001; Young, 2005).

2.2. La modulation de la douleur

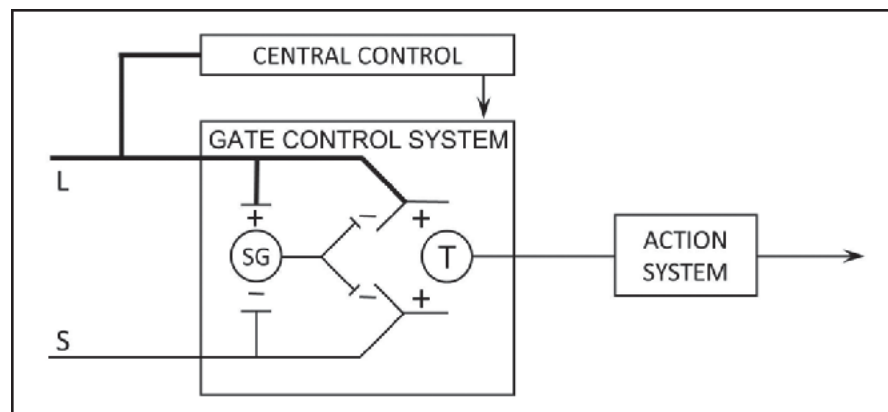
La modulation de la douleur réfère à l'ensemble des mécanismes endogènes par lesquels le message douloureux peut être modulé (Beaulieu, 2013). La modulation peut être de nature excitatrice (augmentation de la réponse nociceptive) ou de nature inhibitrice (analgésie) (Millan, 2002). La sensation de douleur est considérée comme étant la finalité de l'ensemble de ces interactions. La modulation du message douloureux peut s'effectuer au niveau spinal, via des interneurons excitateurs ou inhibiteurs, via la théorie du portillon, ou au niveau central, via le contrôle inhibiteur nociceptif diffus provenant de diverses régions du tronc cérébral et impliquant les voies noradrénergique, sérotoninergique et enképhalinergique (Beaulieu, 2013; Le Bars & Adam, 2002).

2.2.1 La théorie du portillon

La théorie du portillon (Figure 2, p. 43), qui a été proposée en 1965 par Melzack et Wall (1965), a contribué de manière significative au développement des connaissances sur le système nociceptif. Ces deux chercheurs ont démontré que l'information nociceptive ne circule pas de façon linéaire et directe entre la transmission d'un stimuli douloureux à la surface de la peau et le cerveau, mais qu'elle peut être modulée dès son entrée dans la moelle épinière, et ce, à tous les niveaux du système nerveux central (Marchand, 2009; Melzack & Wall, 1965). Cette théorie suggère que la transmission de l'influx nerveux par les fibres afférentes jusqu'à la moelle

épinière (**T**) peut être modulé par un mécanisme d'entrée, appelé portillon, si situant au niveau de la substance gélatineuse (**SG**) de la corne dorsale. Ce portillon est influencé par la quantité d'activité émise par les fibres périphériques du système nerveux, de manière à ce que la stimulation des fibres non-nociceptives de gros calibres $A\beta$ (**L**) inhibent la transmission de l'information nociceptive (ferme le portillon) à l'entrée de la moelle épinière et à ce que la stimulation des fibres nociceptives de petits calibres $A\delta$ et C la facilitent (ouvre le portillon) (Melzack & Katz, 2013). Ainsi, la stimulation sélective des fibres nociceptives de gros calibres $A\beta$ a pour effet de stimuler des interneurons inhibiteurs se trouvant dans la substance gélatineuse de la corne dorsale afin de fermer le portillon et réduire la transmission de l'information nociceptive vers les centres supérieurs. Il est important de noter que ce système inhibiteur est segmentaire et agit seulement au niveau du territoire stimulé. En d'autres mots, cette théorie met en évidence comment la stimulation des fibres $A\beta$ est en mesure d'inhiber la transmission de l'information nociceptive provenant des fibres $A\delta$ et C.

Figure 2. – Théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965)



2.2.2. Les contrôles inhibiteurs nociceptif diffus

Le concept du CIND a été proposé par Le Bars et ses collaborateurs (1979a, 1979b) vers la fin des années 1970 et est à l'origine du phénomène du « masquage d'une douleur par une autre douleur ». Il met en évidence comment une stimulation nociceptive localisée peut amener une hypoalgésie généralisée des fibres afférentes nociceptives situées ailleurs sur le corps (Le Bars

et al., 1979a, 1979b). Lors d'une stimulation intense des fibres nociceptives de petits calibres A δ et C, l'information nociceptive ne va pas seulement se transmettre aux centres supérieurs, elle va également envoyer des afférences vers divers centres du tronc cérébral, tels que dans la substance grise périaqueducale et dans le noyau raphé magnus (Le Bars et al., 1979a, 1979b). Ces structures vont par la suite envoyer des efférences inhibitrices vers la moelle épinière et, avec l'aide d'interneurones inhibiteurs, vont produire une inhibition diffuse sur l'ensemble des neurones de la corne dorsale impliqués dans la transmission de l'information nociceptive vers les centres supérieurs (Le Bars et al., 1979a, 1979b).

Ainsi, un stimuli nociceptif intense aurait pour effet d'activer un ensemble de neurones nociceptifs non-spécifiques, tout en inhibant de manière simultanée des neurones nociceptifs du même type se trouvant ailleurs dans la moelle épinière. Ce phénomène viendrait donc réduire les « bruits de fond » et mettrait en évidence l'activité des neurone nociceptifs spécifiques étant stimulés par le stimuli douloureux (Le Bars, Dickenson, & Besson, 1982). Un tel mécanisme viendrait d'ailleurs expliquer pourquoi en présence de deux douleurs différentes, la plus forte vient masquer la plus faible. L'hypoalgésie généralisée induite par les CIND est reliée exclusivement à la stimulation des fibres nociceptives de petits calibres A δ et C et la stimulation des fibres non-nociceptives s'avère totalement inefficaces. De plus, l'importance de l'inhibition dépend de différents facteurs, soit l'intensité, la durée et l'étendue de la surface de la stimulation nociceptive. Contrairement à la théorie du portillon, l'activation des CIND ne se limite pas une inhibition descendante de la région stimulée (Dickenson, Rivot, Chaouch, Besson, & Le Bars, 1981; Talbot, Duncan, & Bushnell, 1989; Talbot, Duncan, Bushnell, & Boyer, 1987).

2.2.3. Le rôle du dispositif Buzzy dans la modulation de la douleur

C'est au niveau de la modulation que se situe la principale contribution du dispositif Buzzy qui combine le froid et la vibration. En effet, la théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965) et les CIND (Le Bars et al., 1979a, 1979b) sont les deux mécanismes activés lors de l'utilisation du dispositif Buzzy et c'est ce qui permettrait d'expliquer sa possible efficacité. D'une part, tel que suggéré par la théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965), la vibration causerait le blocage des fibres nociceptives de petits calibres (A δ et C) et stimulerait les fibres non-nociceptives de gros

calibres (A β), ce qui viendrait activer des interneurons inhibiteurs et inhiberait la transmission de l'information nociceptive à l'entrée dans la moelle épinière. D'autre part, tel qu'exposé par le concept des CIND (Le Bars et al., 1979a, 1979b), l'application prolongée du froid (15-30 secondes) provoquerait une stimulation nociceptive thermique localisée qui stimulerait les fibres nociceptives C et activerait des interneurons inhibiteurs, ce qui provoquerait une hypoalgésie généralisée des afférences nociceptives au niveau du site d'insertion.

2.3. Les facteurs biopsychosociaux influençant la perception de la douleur

Lors d'une procédure impliquant des aiguilles, la perception de la douleur de l'enfant peut être influencée par de nombreux facteurs biologiques, psychologiques et sociaux (Cohen et al., 2008; Craig, 2009; Kazak & Kunin-Batson, 2001; Young, 2005). Une meilleure compréhension de ces différents facteurs pourrait permettre d'optimiser l'expérience, l'évaluation et le traitement de la douleur pédiatrique (Pillai Riddell, Racine, Craig, & Campbell, 2014).

2.3.1. Les facteurs biologiques

L'âge. L'âge est un facteur pouvant affecter la réponse à la douleur des enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. À cet effet, lors de telles procédures, les enfants âgés entre 1 an et 4 ans seraient plus susceptibles d'éprouver de la douleur et de la détresse que les enfants âgés entre 6 et 12 ans et que les adolescents (Arts et al., 1994; Bachanas & Roberts, 1995; Bournaki, 1997; Goodenough et al., 1999; McCarthy et al., 2010). En corollaire, une étude de Blankenburg et al. (2010) a rapporté que les enfants âgés entre 6 et 8 ans ont démontré une plus grande sensibilité à la douleur que ceux âgés entre 9 et 16 ans. Ces résultats pourraient possiblement s'expliquer par le fait que seuls les enfants plus âgés seraient en mesure de distinguer « la douleur » de « l'inconfort » et de la « peur » (Carr, Lemanek, & Armstrong, 1998; Goodenough et al., 1997; Ruskin, Amaria, Warnock, & McGrath, 2011). De plus, ils

auraient également davantage d'habiletés à contrôler leurs émotions et leur comportement, ce qui pourrait se traduire par une auto-évaluation moindre de leur douleur, mais pas nécessairement par une diminution de la sensation de douleur (Franck, Greenberg, & Stevens, 2000; Goodenough et al., 1997). Malgré que les enfants de jeunes âges semblent plus susceptibles d'éprouver de la douleur, Cohen et al. (2008) ont souligné que davantage de recherches sont nécessaires pour déterminer la réponse à la douleur à travers différents groupes d'âge.

Le sexe. Bien qu'il existe des différences significatives en ce qui a trait à la notion de sexe en lien avec la perception de la douleur chez les adultes (Bartley & Fillingim, 2013; Fillingim, King, Ribeiro-Dasilva, Rahim-Williams, & Riley, 2009; Greenspan et al., 2007; Palmeira, Ashmawi, & Posso Ide, 2011; Racine et al., 2012), ces différences ne sont pas aussi notables et significatives chez les enfants. De manière plus spécifique, cinq études se sont penchées sur les différences entre la notion de sexe et la perception de la douleur des enfants lors de procédures impliquant des aiguilles et elles n'ont pas permis de déceler aucune différence statistiquement significative (Caprilli, Anastasi, Grotto, Abeti, & Messeri, 2007; Cohen, Blount, Cohen, & Johnson, 2004; Cohen, Minimala, & Blount, 2000; Goodenough et al., 1999; Kleiber et al., 2007). Paradoxalement, une étude de Chambers et al. (1999) a rapporté que les filles âgées entre 5 et 12 ans éprouvaient davantage de douleur que les garçons lors de ponctions veineuses. Des différences quant à la notion de sexe ont également été décelées chez les enfants de 11 et 17 ans (von Baeyer, Spagrud, et al., 2009) et chez les enfants âgés entre 4 et 6 ans (Sparks, 2001). En considérant les résultats partagés de ces études, il n'est pas possible d'établir avec certitude une corrélation entre le sexe et la réponse à la douleur des enfants.

Le stade de développement. Il est possible de noter une certaine association entre le stade de développement de l'enfant, son âge et la manière de comprendre et répondre au phénomène de la douleur (Young, 2005). En effet, les enfants commenceraient à présenter une mémoire implicite de la douleur et des événements douloureux dès l'âge de six mois (McGrath, 1995). Les enfants âgés d'environ 2 ans auraient, quant à eux, la capacité de décrire leur douleur par l'utilisation de mots et de comportements non-verbaux enseignés par les parents (Ruskin et al., 2011) et seraient en mesure d'utiliser des habiletés de coping non-cognitifs qui pourraient

se traduire par la recherche de confort. Entre l'âge de 3 et 4 ans, la plupart des enfants développerait une mémoire explicite des événements douloureux (Noel et al., 2015) et aurait la capacité de différencier et décrire environ quatre niveaux de douleur, soit « aucune », « un peu », « moyen », ou « beaucoup » (Ruskin et al., 2011). Ce n'est qu'à partir de l'âge de 6 ans qu'ils seraient en mesure d'utiliser des habiletés de coping cognitifs (Harbeck & Peterson, 1992; McGrath, 1995). Toutefois, seuls les adolescents seraient en mesure de comprendre et de décrire la douleur dans toute sa complexité (Harbeck & Peterson, 1992; McGrath, 1995).

2.3.2. Les facteurs psychologiques

La culture et l'ethnicité. Très peu d'études se sont intéressées à la relation entre l'ethnicité et la perception de la douleur chez la population pédiatrique (Lewis, Ramsay, & Kawakami, 1993; Lu, Zeltzer, & Tsao, 2013; Pfefferbaum, Adams, & Aceves, 1990; Rosmus, Johnston, Chan-Yip, & Yang, 2000; Williams, 1996). Ainsi, il semblerait que les différences au niveau de l'ethnicité pourraient être davantage attribuables à la culture associée à l'expression de la douleur et aux habiletés de coping utilisées (Zatzick & Dimsdale, 1990). Ces différences pourraient également être imputables à des facteurs d'ordre physiologiques, tels que la densité des récepteurs à la douleur, la pression artérielle et la réponse aux opioïdes endogènes (Sheffield, Biles, Orom, Maixner, & Sheps, 2000). Le statut socio-économique, l'accessibilité aux soins de santé ainsi que les expériences antérieures pourraient également agir à titre de variables explicatives (Kristjánsdóttir, Unruh, McAlpine, & McGrath, 2012; Young, 2005).

La détresse. Parmi l'ensemble des variables cognitives et biologiques pouvant avoir une influence sur la réponse à la douleur, la détresse est celle ayant été la plus étudiée et également celle ayant le plus grand intérêt heuristique (Absi & Rokke, 1991; James & Hardardottir, 2002; Jones, Spindler, Jorgensen, & Zachariae, 2002; Matthews & Deary, 1998). La détresse peut être définie comme étant une émotion associée à des sentiments subjectifs d'anticipation, de malaise, d'incertitude et d'appréhension face à une situation présentant une menace imminente ou anticipée (Beck, Rawlins, & Williams, 1992; Rachman, 1998). De manière plus spécifique, la détresse reliée à la douleur renvoie à l'ensemble des réactions cognitives, émotionnelles, comportementales et physiologiques associées à une expérience douloureuse et/ou à sentiment

d'anticipation face à une expérience douloureuse (Martin, McGrath, Brown, & Katz, 2007; McCracken & Dhingra, 2002). À cet effet, de plus en plus d'évidences démontrent l'importante association entre la détresse reliée à la douleur ainsi que l'intensité de la douleur (Coons, Hadjistavropoulos, & Asmundson, 2004; Martin et al., 2007; Sinatra, de Leon-Casasola, Ginsberg, & Viscusi, 2009). Ainsi, plusieurs études suggèrent la détresse pourrait être associée avec une augmentation de la douleur chez les enfants lors de procédures douloureuses (Claar, Walker, & Smith, 2002; Kleiber, Sorenson, Whiteside, Gronstal, & Tannous, 2002; Tsao et al., 2006; Tsao, Meldrum, Kim, & Zeltzer, 2007; Tsao et al., 2004). À cet effet, le groupe Pediatric Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials (PedIMMPACT) souligne l'importance de considérer la détresse lors d'essais cliniques portant sur la douleur chez les enfants.

2.3.3. Les facteurs sociaux et environnementaux

La présence et le comportement des parents. Les études s'étant intéressées à la relation de causalité entre la présence parentale et l'intensité de la douleur et de la détresse ressentie par les enfants lors d'une procédure invasive s'avèrent être partagées (Islekdemir & Kaya, 2015; Noel et al., 2019; Piira, Sugiura, Champion, Donnelly, & Cole, 2005; Pruitt, Johnson, Elliott, & Polley, 2008; Tantikul & Theeranate, 2014; Thompson, Ayers, Pervilhac, Mahoney, & Seddon, 2015). Ainsi, ce serait davantage le comportement adopté par les parents qui aurait une influence sur la réponse à la douleur des enfants plutôt que leur présence en tant que telle. À ce sujet, les parents adoptant des comportements de *promotion-coping* (ex : coaching parental) pourraient permettre de diminuer la détresse de leur enfant, alors que ceux adoptant des comportements de *distress-promoting* (ex : réassurance, critique, empathie) pourraient l'augmenter (Mahoney, Ayers, & Seddon, 2010).

La préparation de l'enfant et de sa famille. Le fait de préparer l'enfant et la famille à la procédure douloureuse qui aura lieu permettrait également de réduire la détresse et la perception de la douleur (Jaaniste, Hayes, & von Baeyer, 2007a, 2007b; Spafford, von Baeyer, & Hicks, 2002). Pour une préparation optimale, il est recommandé que l'infirmière prodigue de l'information procédurale (description de la procédure) et de l'information sensorielle (ce que

l'enfant va ressentir, voir et entendre) (Jaaniste et al., 2007b; Suls & Wan, 1989). L'information sensorielle pourrait permettre à l'enfant et à sa famille d'avoir des attentes plus réalistes quant au déroulement de la procédure douloureuse, ce qui pourrait s'exprimer par une réduction de l'anxiété anticipatoire (Lewis Claar, Walker, & Barnard, 2002; Spafford et al., 2002). D'ailleurs, il semblerait que le fait de préparer et informer les parents de manière appropriée pourrait permettre à ces derniers de jouer un rôle essentiel dans la gestion de la douleur et de l'anxiété de leur enfant (Berberich & Schechter, 2014).

L'utilisation d'interventions. L'utilisation d'interventions pharmacologiques et/ou non-pharmacologiques pour la gestion de la douleur et de l'anxiété lors de procédures impliquant des aiguilles est le facteur ayant une plus grande influence sur la réponse à la douleur. Ainsi, la prochaine section de cette recension des écrits y sera donc consacrée.

2.4. Les interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques pour le soulagement de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles

En considérant les conséquences à court et long terme pouvant être à l'origine d'un soulagement inadéquat de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles, toutes procédures devraient être accompagnées d'une intervention visant le soulagement de la douleur et de la détresse pouvant y être associées (Wasserfallen, Currat-Zweifel, Cheseaux, Hofer, & Fanconi, 2006; Young, 2005). À cet effet, il existe un grand éventail d'interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques ayant été démontrées comme étant efficaces et sécuritaires. Par contre, elles ne sont pas toutes adaptées au contexte des services d'urgence et comportent certaines limites qu'il est important de considérer.

2.4.1. Les interventions pharmacologiques

Les anesthésiques topiques. L'utilisation d'anesthésiques topiques est l'intervention pharmacologique la plus étudiée et de multiples revues systématiques et méta-analyses en ont démontré l'efficacité pour la gestion de la douleur des enfants lors de ponctions veineuses et d'insertion de cathéters IV (Fetzer, 2002; Lander, Weltman, & So, 2006; Shah, Taddio, Rieder, & Team, 2009; Taddio, Gurguis, & Koren, 2002). Ces agents pharmacologiques sont des bloqueurs des canaux sodiques, c'est-à-dire qu'ils ont la capacité de bloquer de manière réversible la conduction nerveuse (Beaulieu, 2013; Zempsky, 2014). Lorsqu'un anesthésique topique est appliqué à proximité d'un nerf, il vient se lier à un site spécifique des canaux sodiques à voltages dépendants de l'axone qui sont responsables de la dépolarisation des cellules nerveuses lors de la propagation des potentiels d'action. L'anesthésique topique empêche l'ouverture des canaux sodiques et il s'en suit une interruption de la transmission des potentiels d'action, ce qui permet la modulation du message douloureux (Beaulieu, 2013). Les anesthésiques topiques les plus fréquemment utilisés sont une combinaison de la lidocaïne, de la procaïne et/ou de la tétracaïne, également connus sous les noms commerciaux de EMLA®, Maxilène® et Amethocaïne® (Zempsky, 2008a; Zempsky, 2014). Cependant, leur efficacité est associée à un temps d'application variant entre 30 et 60 minutes, selon la molécule. Ils ne sont donc pas toujours une solution de choix dans les unités de soins aigus, tels les services d'urgence où le temps, l'espace et les ressources sont limités (Al-Qarqaz, Al-Aboosi, Al-shiyab, & Al Dabbagh, 2012; Cramton & Gruchala, 2012). On note également la présence d'effets secondaires locaux chez 25 à 50% des individus, telles que des rougeurs, des démangeaisons, de l'œdème ainsi que de la pâleur associée à la vasoconstriction des vaisseaux sanguins (Al-Qarqaz et al., 2012; Beaulieu, 2013; Lander et al., 2006; Shah et al., 2009).

Malgré que les anesthésiques topiques aient été établis comme étant l'étalon d'or lors de procédure impliquant des aiguilles, ils semblent sous-utilisés par les infirmières et ne semblent pas adaptés aux services d'urgence (May, Britt, & Newman, 1999; Papa & Zempsky, 2010). En effet, selon Papa et Zempsky (2010), les infirmières œuvrant dans les services d'urgence ont affirmé utiliser un anesthésique topique dans seulement 28% des cas lors de procédures douloureuses chez les enfants. Par contre, 72% des infirmières estiment que les

enfants n'ayant pas recours à un anesthésique topique vivent de la détresse (Papa & Zempsky, 2010). Les principales barrières à leur utilisation sont la vitesse d'action du médicament, les délais dans les traitements induits par le temps d'application nécessaire ainsi que la vasoconstriction des vaisseaux sanguins pouvant être causée par cette méthode pharmacologique. De plus, une étude de May, Britt, et Newman (1999) effectuée auprès de 211 infirmières a d'établir que 28,9% d'entre elles utilisaient rarement ou jamais d'anesthésique topique lors de ponctions veineuses ou de l'insertion d'un cathéters IV. Dans cette même étude, 53,1% des infirmières ont rapporté que le temps d'application nécessaire constituait la principale barrière à son utilisation (May et al., 1999).

Les anesthésiques topiques ont été démontrés comme étant efficaces pour diminuer l'intensité de la douleur et de la détresse des enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. Cependant, ils nécessitent un temps d'application variant entre 30 et 60 minutes avant la procédure, ils sont associés à des délais dans les traitements et ils peuvent générer des réactions cutanées locales et, dans certains cas, des réactions allergiques graves (Al-Qarqaz et al., 2012; Beaulieu, 2013; Rogers & Ostrow, 2004). Ainsi, les anesthésiques topiques ne sont pas nécessairement l'intervention à privilégier dans les services d'urgence où le temps, l'espace et les ressources sont limités (Al-Qarqaz et al., 2012; Cramton & Gruchala, 2012).

2.4.2. Les interventions non-pharmacologiques

Les solutions sucrées. Le sucrose est la solution sucrée la plus utilisée pour la gestion de la douleur des enfants lors de procédures impliquant des aiguilles (Taddio, Ilersich, et al., 2009). Il peut être administré sur la langue de l'enfant avec l'aide d'une sucette, d'un gobelet ou d'une seringue (Stevens, Yamada, & Ohlsson, 2010). Les effets du sucrose se font sentir peu après 10 secondes et ont une durée d'action d'environ 10 minutes. Bien qu'on en connaisse très peu sur le mécanisme d'action du sucrose pour la gestion de la douleur, certains avancent l'hypothèse qu'il engendrerait la libération d'un opioïde endogène qui induirait un effet analgésique (Blass & Ciaramitaro, 1994; Taddio, 2014). À cet effet, une étude de Slater et al. (2010) s'est intéressée à l'effet du sucrose sur l'activité cérébrale spécifique à la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles (n=59). Dans le cadre de cette étude, le groupe expérimental

a reçu une intervention incluant l'administration de sucrose 24% et le groupe contrôle a reçu une intervention incluant un placebo. Les résultats ont démontré que le sucrose n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur l'activité cérébrale spécifique à la douleur ($p=0,46$), ni sur le réflexe nociceptif de la moelle épinière ($p=0,49$). Cette étude vient donc soulever certains questionnements quant aux réelles propriétés analgésiques du sucrose.

Différentes revues systématiques ont démontré l'efficacité du sucrose pour la gestion de la douleur de nouveau-nés et de jeunes enfants lors de procédures douloureuses (Kassab, Foster, Foureur, & Fowler, 2013; Rogers, Greenwald, Deguzman, Kelley, & Simon, 2006; Stevens et al., 2010). Cependant, très peu d'études se sont attardées aux effets du sucrose chez les enfants de plus d'un an. Parmi ces études, une revue systématique menée par Harrisson et al. (2015) s'est intéressée à l'efficacité du sucrose pour la gestion de l'intensité de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles chez des enfants et des adolescents âgés entre 1 an et 16 ans ($n=808$). Un total de huit études de devis expérimental ou quasi-expérimental a été inclus dans cette revue systématique. Les résultats ont démontré que le sucrose ne semblait pas être une intervention efficace pour la gestion de la douleur procédurale chez les enfants de plus de six ans. De plus, sept études sur huit n'avaient pas la taille échantillonnale nécessaire pour atteindre une puissance statistique adéquate.

Bien que les solutions sucrées soient une intervention non-pharmacologique rapide et peu dispendieuse, celles-ci semblent être davantage efficaces pour les nouveau-nés (<30 jours) et les jeunes enfants (1 à 12 mois) (Ali et al., 2016).

Les interventions psychologiques. Les interventions psychologiques, telles que la distraction, qui renvoie à toute intervention permettant de détourner l'attention de l'enfant de la procédure douloureuse, ont été démontrées comme étant efficaces pour la gestion de la douleur et de la détresse procédurales (Alhani, 2010; Cohen, 2008; Pillai Riddell et al., 2011; Taddio, 2014). Les interventions psychologiques engendrent la stimulation du système réticulaire situé dans le tronc cérébral où il y a activation d'un système inhibiteur venant moduler la transmission du message douloureux (Kristjansdottir & Kristjansdottir, 2011). Ces interventions impliquent généralement une combinaison d'approches cognitivo-comportementales et peuvent être classifiées comme étant simples ou bien complexes (Taddio, 2014). Les interventions simples

incluent, entre autres, la musique, les bulles, la respiration profonde, la technologie et la lecture et le temps moyen requis pour l'enseignement d'une de ces interventions est d'environ 15 minutes (DeMore & Cohen, 2005). Les interventions complexes, telles que la réalité virtuelle, et l'hypnose, nécessitent, quant à elles, du personnel qualifié pour être administrées, ce qui peut représenter une barrière à leur implantation (Richardson, Smith, McCall, & Pilkington, 2006).

Chambers et al. (2009) ont mené une revue systématique sur l'efficacité d'interventions psychologiques pour le soulagement de la douleur procédurale auprès d'enfants âgés entre 1 mois et 11 ans. Un total de sept interventions a été évalué dans les 20 essais cliniques randomisés inclus dans cette revue systématique. Les auteurs ont rapporté une diminution de l'intensité de la douleur statistiquement significative pour la respiration profonde, la distraction dirigée, la distraction dirigée par les infirmières et l'intervention cognitivo-comportementale. La suggestion, la distraction dirigée par les parents et le coaching parental n'ont pas, quant à eux, démontré des résultats statistiquement significatifs. Cependant, Chambers et al. (2009) ont soulevé que 90% des études étaient de pauvre qualité et que 100% des études présentaient un risque de biais élevé. De plus, ils ont également mentionné que la description des interventions était très brève, ce qui limite considérablement le transfert des connaissances. Finalement, dans la plupart des études, aucune intervention n'a été mise en place pour les participants du groupe contrôle, ce qui ne respecte pas les principes de l'équipoise clinique. De plus, cette pratique peut permettre de conclure faussement à l'efficacité de l'intervention mise à l'épreuve.

De plus, une revue systématique de Birnie et al. (2018) s'est intéressée à l'efficacité de différentes interventions psychologiques sur l'intensité de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles. Un total de 59 essais cliniques randomisés effectués auprès d'enfants et d'adolescents âgés entre 2 et 19 ans a été inclus. Les interventions évaluées étaient principalement de la distraction (n=32), des combinaisons d'interventions cognitivo-comportementales (n=18), et de l'hypnose (n=8). En ce qui concerne la distraction, les études ont démontré des résultats statistiquement significatifs pour l'intensité de la douleur auto-évaluée (n=30, $p < 0,001$) et hétéro-évaluée (n=11, $p=0,002$) ainsi que pour la détresse auto-évaluée (n=4, $p=0,01$) et hétéro-évaluée (n=5, $p=0,04$). Les interventions cognitivo-comportementales ont été considérées comme étant efficace uniquement pour réduire la douleur

lorsque celle-ci était hétéro-évaluée ($n=4$, $p<0,001$). Finalement, pour ce qui est de l'hypnose, des résultats statistiquement significatifs ont été démontrés pour la douleur auto-rapportée ($n=5$, $p=0,003$) et la détresse auto-rapportée ($n=5$, $p<0,001$). En ce qui concerne les limites, Birnie et al. (2018) ont noté que les études incluses dans cette revue systématique étaient de qualité faible à très faible. Ils ont également souligné une grande variabilité dans les interventions administrées, dans la qualité psychométrique des instruments de mesure utilisés ainsi que dans les tailles d'échantillon utilisées, qui étaient, pour la plupart insuffisantes.

Bien que certaines interventions psychologiques semblent être efficaces pour le soulagement de la douleur et de la détresse, le temps nécessaire à la mise en œuvre de celles-ci (environ 15 minutes) semble être une contrainte à leur utilisation et à leur implantation. De plus, les brèves descriptions de chacune des interventions n'offrent pas suffisamment de détails pour être en mesure de les reproduire ou de les implanter dans les unités de soins.

La stimulation tactile. La stimulation tactile est une intervention physique impliquant le toucher de la peau à proximité du site d'insertion. Il s'agit d'une intervention rapide et non invasive qui peut être utilisée pour la gestion de la douleur qualifiée de faible à modérée (Bahorski et al., 2015). Le mécanisme d'action de ce type d'intervention est basé sur la théorie du portillon de Melzack et Wall (1965). La stimulation tactile provoque la stimulation des fibres afférentes non-nociceptives ($A\beta$) et le blocage des fibres afférentes nociceptives ($A\delta$ et C), ce qui mènent à l'activation d'interneurones inhibiteurs permettant la modulation du message douloureux (Beaulieu, 2013; Marchand, 2009) À ce jour, la stimulation tactile est utilisée par différents professionnels de la santé pour le soulagement de la douleur, tels les orthopédistes, les chiropraticiens, les dentistes et les dermatologistes (Bahorski et al., 2015). Toutefois, très peu d'études ont été menées dans l'objectif de vérifier l'efficacité de cette intervention physique auprès des enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. Celles qui ont été menées comportaient de nombreuses limites méthodologiques et n'ont donc pas permis de statuer que la stimulation tactile était une intervention efficace (Baba, McGrath, & Liu, 2010; Berberich & Landman, 2009).

Le froid. Les interventions physiques impliquant le froid font principalement référence à l'application locale de froid ainsi qu'aux vaporisateurs vaporifrigérants (chloroéthane,

fluorohydrocarbure, mélanges alcalins) (Farion, Splinter, Newhook, Gaboury, & Splinter, 2008; Ramsook, Kozinetz, & Moro-Sutherland, 2001). L'administration de ces derniers est simple et consiste à vaporiser le produit directement sur le site d'insertion pendant 10 secondes, jusqu'à ce que la peau devienne blanche (Taddio, 2014). La durée d'action est de seulement une minute, ce qui implique que le vaporisateur doit être appliqué à plusieurs reprises pour obtenir des effets tout au long de la procédure douloureuse. Le mécanisme d'action impliqué est celui des CIND qui provoque la stimulation des fibres afférentes nociceptives C et qui engendre une hypoalgésie généralisée des fibres afférentes nociceptives au niveau de la région où le froid a été appliqué (Beaulieu, 2013; Zempsky, 2008a).

Une revue systématique de Griffith et al. (2016) a recensé neuf essais contrôlés randomisés (n=1070) portant sur l'efficacité du vaporisateur vaporéfrigérant pour la gestion de la douleur lors de l'insertion de cathéters IV, et parmi ceux-ci, trois ont recruté des enfants âgés entre 3 et 18 ans. Les résultats de huit études ont démontré une diminution statistiquement significative de la douleur auto-évaluée lors de l'insertion du cathéter IV ($p > 0,0001$). Les participants de quatre études (n=461) ont rapporté une augmentation statistiquement significative de la douleur/inconfort lors de l'application du vaporisateur vaporéfrigérant par rapport aux participants des groupes contrôles ($p = 0,002$). Il est important de noter que ces résultats sont basés sur des évidences de qualité faible à modérée, ce qui vient limiter la validité des conclusions émises. De plus, l'efficacité du vaporisateur vaporéfrigérant a été comparée seulement avec des groupes contrôles ayant reçu, soit un placebo ou bien aucune intervention. À ce jour très peu d'études ont été effectuées auprès de la population pédiatrique, ce qui nous amène à reconsidérer l'utilisation des vaporisateurs vaporéfrigérants chez cette clientèle.

Combinaison de la stimulation tactile et du froid. En 2009, un dispositif (Buzzy) combinant le froid et la vibration (Figure 3, p. 56) a été développé dans l'optique d'optimiser la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles (Baxter & Cohen, 2009). Ce dispositif qui est rapide, facile d'utilisation et sans effet secondaire, est basé sur la théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965) ainsi que sur les CIND, qui permettent tous les deux de moduler la transmission du message douloureux (Baxter & Cohen, 2009). À cet effet,

une revue systématique et méta-analyse a été réalisée afin de faire une analyse de l'ensemble des évidences disponibles sur le sujet.

Figure 3. – Dispositif Buzzy (crédit photo Amélie Philibert)



2.5 Introduction au premier article

Le premier article de cette thèse intitulé « *Efficacy of the Buzzy Device for Pain Management during Needle-Related Procedures : A Systematic Review and Meta-analysis* » avait pour but d'examiner la littérature existante sur les différents essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité du dispositif Buzzy pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. Cette revue systématique et méta-analyse a été publiée en 2018 dans la revue *The Clinical Journal of Pain* ayant un facteur d'impact de 2.893. Cet article a analysé en profondeur les différentes études ayant évalué l'efficacité du dispositif Buzzy jusqu'à présent, ce qui a permis de mettre en lumière les différentes lacunes et risques de biais, tout en émettant des recommandations pour la recherche. Il a d'ailleurs été possible d'identifier un besoin de mener des études rigoureuses respectant les standards méthodologiques établis pour les essais cliniques. Les résultats de cette revue systématique ont permis de guider et de raffiner la méthodologie utilisée pour l'essai clinique mené dans le cadre de cette thèse. Des analyses et résultats supplémentaires, associés à cet article, ont été ajoutés à l'Annexe A.

Article 1. *Efficacy of the Buzzy Device for Pain Management during Needle-Related Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis*

Authors

Ariane Ballard, RN, PhD(c)^{1,2}, Christelle Khadra, RN, PhD(c)^{1,2}, Samara Adler³, Evelyne D. Trottier, MD, FRCPC⁴; Sylvie Le May, RN, PhD^{1,2}

Author affiliations

¹Faculty of Nursing, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

²CHU Sainte-Justine Research Centre, Montreal, Quebec, Canada

³Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁴Division of Emergency Medicine, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

Reference

Ballard, A., Khadra, C., Adler, S., D. Trottier, E., Le May, S. (2019). Efficacy of the Buzzy Device for Pain Management during Needle-Related Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Clinical Journal of Pain*, 35(6), 532-42.

Abstract

Objective

This systematic review and meta-analysis examined the effectiveness of the Buzzy device combining cold and vibration for needle-related procedural pain in children.

Method

Databases search was conducted from inception to December 2017 to identify randomized controlled trials using the Buzzy device for pain management in children undergoing needle-related procedures. Selection of studies, data extraction, and assessment of risk of bias and quality of evidence was independently performed by two reviewers. Quantitative and qualitative analyses were conducted.

Results

A total of nine studies involving 1138 participants aged between 3 and 18 years old were included in the systematic review and 7 were suitable for meta-analysis. The meta-analysis compared the Buzzy device to a no-treatment comparator and the effect of the device was significant in reducing self-report procedural pain (SMD: -1.11; 95% CI: -1.52, -0.70; $p < 0.0001$), parent-reported procedural pain (SMD: -0.94; 95% CI: -1.62 to -0.27; $p = 0.006$), observer-report procedural pain (SMD: -1.19; 95% CI: -1.90 to -0.47; $p = 0.001$), observer-reported procedural anxiety (SMD -1.37; 95% CI: -1.77 to -0.96; $p < 0.00001$), and parent-reported procedural anxiety (SMD -1.36; 95% CI: -2.11 to -0.61; $p = 0.0004$). There was no significant difference for the success of the procedure at first attempt and the occurrence of adverse events.

Discussion

The Buzzy device seems to be a promising intervention for procedural pain management in children. However, the comparative effect is uncertain due the presence of significant heterogeneity and very low-quality evidence. There is a need to improve the methodological quality and rigor in the design of future trials to conclude to the efficacy of the Buzzy device.

Keywords

Buzzy device, pain management, procedural pain, needle-related procedures, children

Introduction

Description of the condition

Children are exposed to various needle-related procedures, whether it is for routine immunization, intravenous (IV) catheter insertion, or venipuncture during a visit to the emergency department or a hospital admission. Pain related to these procedures can vary from mild to severe, generating high levels of anxiety (Birnie, Chambers, et al., 2014; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; McMurtry et al., 2015; Ortiz et al., 2012).

It is now well established that unmanaged procedural pain could lead to numerous physiological, psychological and emotional consequences (Brennan et al., 2007; Smeltzer & Bare, 2011; Young, 2005), including needle-related phobia which is defined as an extreme fear and anxiety associated with needles (McMurtry et al., 2015; Sokolowski et al., 2010; Taddio et al., 2012). A cross-sectional survey on the prevalence of immunization non-compliance reported that two out of three children are afraid of needles (Taddio et al., 2012). Needle-related phobia usually develops between the ages of five and ten, following a bad needle experience (Bienvenu & Eaton, 1998; LeBeau et al., 2010) and it could lead to serious physiological symptoms during needle-related procedures, such as hypoxemia (Anand & Hickey, 1992; Pokela, 1994), vasovagal reactions (Deacon & Abramowitz, 2006; Hamilton, 1995; Wright et al., 2009), tachycardia and change in hormone levels (Deacon & Abramowitz, 2006; Hamilton, 1995). Children with needle-related phobia are also at risk of presenting fear and avoidance of healthcare professionals, as well as experiencing higher levels of pain and distress during subsequent procedures (Armfield & Milgrom, 2011; Deacon & Abramowitz, 2006; Gullone, 2000).

Studies and reviews evaluating pharmacological and nonpharmacological interventions for needle-related pain have increased considerably over the past decade (Birnie, Noel, et al., 2014a; Hogan, Smart, Shah, & Taddio, 2014; Taddio et al., 2015; Uman et al., 2013). Despite the reported effectiveness of some interventions such as sucrose (Harrison, Beggs, & Stevens, 2012), distraction, hypnosis (Birnie, Noel, et al., 2014a; Uman et al., 2013) and topical anesthetics (Shah et al., 2015), their use remains limited in clinical practice (Harrison et al.,

2014; Stevens et al., 2011). This may be due to limitations in time and resources. As such, they may require training for healthcare professionals or preparation time and they can thus be perceived as being time-consuming and/or expensive to implement in daily clinical practice (Fein & Gorelick, 2006; Fein et al., 2012; Leahy et al., 2008). Therefore, the Buzzy device has been proposed as an easy-to-use, rapid, noninvasive, inexpensive, and reusable intervention for needle-related pain. It could be an interesting alternative especially in acute care settings where the preparation time for needle-related procedures is limited. The focus of this review was on the use of the Buzzy device for pain management in children undergoing needle-related procedures.

Description of the Intervention

Buzzy (MMJ Labs, Atlanta, GA, USA) is a bee-shaped device consisting of a battery-operated vibrating motor attached to removable ice wings to create a cold sensation (Baxter et al., 2011). It was created by Dr. Amy Baxter, a pediatric emergency physician and pain researcher in the United States, as an easy-to-use, reusable, and rapid intervention specifically intended for pain management in children undergoing needle-related procedures (<https://buzzyhelps.com>). To date, more than 100 000 Buzzy have been sold around the world and it is actually implemented in more than 130 clinical settings across the USA.

Two alkaline AAA batteries power the vibrating motor. The ice wings contain 18 grams of ice and can be removed and stored in a freezer between procedures. Each pair of wings can stay frozen for about 10 minutes at room temperature and could be used up to 100 times.

To use the Buzzy device, the ice wings must be retrieved from the freezer immediately before the needle-related procedure, so they remain solidly frozen. The wings are then inserted through elastic bands fixed on the back of the vibrating motor. The device should be placed about 5 cm above the insertion site by either attaching it to the arm or holding it in place manually. Vibration is activated by using a switch located on the top part of the device. A 30 to 60 second time interval is allotted between the placement and activation of the device and the procedure. Finally, the device must be kept in place throughout the procedure.

To our knowledge, the Buzzy device is the only device combining both cold and vibration that was specifically developed for pain management of needle-related procedures in the pediatric population. Recently, there was a growing interest in the development of nonpharmacological interventions and few analogous products of the Buzzy device have been started to be commercialized. However, any analogous products have not been specifically intended for use with children and their safety in this regard has yet to be assessed. In addition, the intervention components (e.g. quantity of ice, intensity of vibration) is not uniform from one device to another and the lack of standardization could influence the efficacy of the outcomes of interest. In order to standardize the intervention, avoid confounding factors related to the delivery of the intervention, and increase the specificity of the review, we decided to focus only on the Buzzy device as many studies have been recently performed on this device specifically.

How the Intervention Might Work

The theoretical basis of the intervention originates from the gate control theory (Melzack & Wall, 1965) and the diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) (Le Bars et al., 1979a; Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010a). According to the gate control theory, non-painful stimulation, such as vibration or cold, can reduce the pain signal transmitted from the periphery to the brain by activating non-noxious fibers ($A\beta$) whose diameter is larger than pain-receptive fibers ($A\delta$ and C fibers) and therefore intercepting the pain signal. This occurs by activation of an inhibitory interneuron in the dorsal horn of the spinal cord that acts like a gate, reducing the pain information transmitted to the brain (Baxter et al., 2011; Kakigi & Shibasaki, 1992; Melzack, 1996; Melzack & Wall, 1965).

In addition, the DNIC refers to endogenous descending mechanisms of pain modulation triggered by another painful stimulus (Le Bars et al., 1979a; Potvin et al., 2008). As such, the needle-related pain may be inhibited or reduced by the application of another noxious stimulus (cold), as the prolonged cold application (30 to 60 seconds) stimulates the C fibers to transmit a slow pain and noxious thermal information to the brain. It is hypothesized that this noxious stimulus activates a supraspinal modulation that increases the body's overall pain threshold and

therefore produces a generalized hypoalgesia at the insertion site (Baxter & Cohen, 2009; Nahra & Plaghki, 2005).

Why it is Important to do this Review

The MMJ Labs (Atlanta, GA, USA) that developed the Buzzy device were established in 2006. Since then, several studies have demonstrated the beneficial effect of the device on needle-related procedural pain in children. However, without a systematic review of the available literature and a critical appraisal of the quality of these studies and their pooled effect, conclusions regarding the device's efficacy are limited. It is important to note that Taddio et al. (2015) performed a systematic review on the effectiveness of physical and procedural interventions for pain management during vaccination, and it included two studies that assessed the efficacy of the Buzzy device. However, many studies have been conducted on the efficacy of the Buzzy device since the publication of this review, and it is imperative to update and expand the knowledge synthesis on this important topic.

Objective

The objective was to review and assess the evidence of the efficacy of the Buzzy device combining cold and vibration for needle-related procedural pain and related outcomes in children (up to 18 years old). The focus was on comparison with standard care or other pharmacological and nonpharmacological interventions aimed at reducing pain during needle-related procedures.

Method

Protocol and registration

This systematic review follows the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & The, 2009). The review

was registered in the PROSPERO database (Registration ID: CRD42017076531). The full protocol was published in the *Systematic Reviews* journal (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, & Le May, 2018).

Eligibility Criteria

We included only randomized controlled trials (RCTs), with two or more study arms comparing the Buzzy device to a control group of infants, toddlers, children, and adolescents from 28 days to 18 years old who required a needle-related procedure. Needle-related procedures were defined as any procedure involving the use of needles for medical purposes, such as immunization, venipuncture, IV insertions, intramuscular or subcutaneous injections. The control group could be either a no-treatment/no-intervention group or an active control group such as one using topical anesthetics, vapocoolant spray, nonpharmacological interventions, or standard care as per institution's protocol. We included studies using the simultaneous cold and vibration of the Buzzy device. Studies using only the vibration or only the cold component of the Buzzy device were excluded because the effect resulting from the combination of both cold and vibration could be different from the effect of either one alone. We included published as well as unpublished completed trials or conference abstracts of completed studies if the authors were able to provide the data necessary for pooling (sample size, mean pain scores, and standard deviations for each group). We excluded quasi-randomized trials or studies that were not described as a RCT throughout the entire manuscript (not a true RCT) (e.g. study described as a RCT in the title/abstract, but clearly reported the use quasi-randomized trial techniques in the methods section). We did not use any language restrictions during the search. Studies combining the Buzzy device with other pharmacological or nonpharmacological interventions were included if this co-intervention was used similarly in both groups. Two included studies (Baxter et al., 2011; Potts et al., 2017) combined Buzzy with another intervention (vapocoolant spray, topical anesthetic cream and comfort plan). However, neither of these studies was part of the main meta-analysis and, therefore, no sensitivity analysis excluding these studies was required.

Search Methods for Identification of Studies

Systematic searches of the PubMed, Ovid MEDLINE, Ovid All EBM Reviews, Ovid Embase and Ovid PsycINFO, Scopus, Web of Science, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINHAL) databases from inception until December 18, 2017, were completed by a librarian of Sainte-Justine University Health Center with special training and skills in literature searches. The search strategy was developed with the assistance of a research librarian and tailored for each database. Search strategies are presented in the supplemental content (Supplemental Table 1, Annexe A).

Additional eligible studies were identified by manually searching the reference lists of included and eligible studies, the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP), ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov), the website (buzzyhelps.com) of the Buzzy device, Google Scholar and ProQuest. In addition, conference proceedings were screened for the following meetings: American Pain Society annual scientific meeting (2015, 2016, 2017), Canadian Paediatric Society annual meetings (2014, 2015, 2016, 2017), Canadian Pain Society annual scientific meetings (2016, 2017), American Academy of Pediatrics national conference and exhibition (2015), and the World Congress on Pain of the International Association for the Study of Pain (2016). All identified citations were entered in a single Endnote library and duplications were removed.

A total of seven studies registered on clinical trial registries could not be associated with any publication. We made two attempts to contact the authors of five studies (NCT02273284, NCT02675387, NCT02969902, NCT01152489, IRCT201207157130N2) registered on clinical trial registries with a an “unclear” or “completed” trial status and two studies (NCT00910611, NCT03220555) with an “ongoing” trial status to inquire about the status of the trial and obtain data if available. One author from a conference abstract was also contacted (Bilgen Sivri, 2016). We received answers from two authors (NCT02969902 and Bilgen Sivri (Bilgen Sivri, 2016)) confirming that their respective trials were completed and that they were currently in the publishing process. However, they failed to send us data necessary for pooling the results within the timeframe of the review. Finally, no results were available for one trial (NCT01152489).

Data collection and analysis

Selection of studies

Two review authors (AB, CK) independently screened titles and abstracts of identified studies for possible inclusion in the review. If the citation was considered relevant, potentially relevant, or with unclear relevance by at least one reviewer, the full text was reviewed independently by the two same reviewers (AB, CK). Discrepancies were then resolved by consensus. Reasons for exclusions at this stage were documented. The review authors were not blinded to the authors, institutions, journals, or results of the screened citations.

Data Extraction and Management

Data were extracted independently by two review authors (AB, CK) using the Covidence systematic review software (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia; www.covidence.org). A data extraction form was developed for this review based on the Cochrane Handbook recommendations (Higgins & Deeks, 2011). The form was pilot-tested with two studies and refined for the remaining studies. For each included study, the reviewers extracted data about the study setting(s) (country, institutions, funding sources, trial registration), methods (type of randomization, power analysis, sample size, loss to follow-up, missing data, intention-to-treat), population (participants' demographics, eligibility criteria, group differences if any, type of needle-related procedure), intervention (experimental and control groups), and reported outcomes. Any discrepancy in data extraction was automatically detected by the software and resolved through consensus after consulting the original article. Four authors of included studies were contacted to obtain missing data, and all authors were contacted to clarify data extracted from their manuscript. All data suitable for pooling were exported from Covidence online software to Review Manager (RevMan) software (version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) and double verified by AB and CK before analyses.

Data Items

Primary outcomes. The primary outcome was needle-related procedural pain intensity evaluated either during or immediately after the procedure by at least one of the following: (i) self-report (i.e. may include variations of the visual analogue scale [VAS], numerical rating scales [NRS], verbal rating scales [VRS], or faces scales used to assess pain); (ii) parent-report or (iii) observer-report (i.e. may include observer version of the self-report scales, the Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scales [CHEOPS], or the Faces Legs Activity Cry Consolability Scale] FLACC]). All self-report or behavioral pain scales must have been validated for use in the population of interest. If more than one measurement scale was used to assess the procedural pain intensity, we considered the one that was identified by the authors as the primary outcome measure.

Secondary outcomes. Secondary outcomes included:

(1) Procedural anxiety (i.e. distress, fear, and/or stress) evaluated either during or immediately after the procedure by one of the following: (i) self-report (i.e. may include variations of the VAS, NRS, VRS, or faces pain scales used to assess anxiety), (ii) parent-report or (iii) observer-report (may include the observer version of the self-report scales, the Procedure Behavior Check List [PBCL], the Observational Scale of Behavioral Distress [OSBD], or variations of the Child-Adult Medical Procedure Interaction Scale [CAMPIS]. For the purposes of this review, the term “anxiety” was used to englobe all types of negative affects associated with the needle-related procedure (e.g. distress, fear, and/or stress), as it was the most frequently used in the included studies.

(2) Success of the needle-related procedure at first attempt for venipunctures and IV catheter insertions;

(3) Healthcare professionals' satisfaction and/or acceptability of the intervention;

(4) Occurrence of side effects or adverse events.

Assessment of risk of bias in included studies

Two review authors (AB and CK) independently assessed the risk of bias using the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (Higgins, Altman, & Sterne, 2017). For each included study, the risk of bias was assessed for sequence generation and allocation concealment (selection bias), blinding of participants and personnel (performance bias), blinding of outcome assessment (detection bias), incomplete outcome data and selective outcome reporting (reporting bias), and other potential risks of bias (Higgins et al., 2011; Higgins et al., 2017). Each source of bias was rated as presenting low, unclear, or high risk of bias. Studies were deemed to have a high risk of bias if the majority of sources of bias were rated as high risk of bias.

There was a considerable debate among members of the review team regarding the risk of bias for “blinding of participants and personnel” and “blinding of outcome assessment” domains. Given that the Buzzy device intervention is impossible to blind, a problem commonly faced in nonpharmacological trials (Boutron et al., 2017), and that the primary outcome (pain intensity) is subjective, all studies could be considered to have a high risk of bias for the “blinding of participants and personnel” domain. However, after reflecting on the options presented to authors of studies to limit this type of bias, the team concluded that using an active comparator arm (another intervention) could help reduce the performance bias, as both the experimental and the control group would expect an improvement of their pain. Therefore, we decided to assign an “unclear” risk of bias judgment for studies that used an active comparator. Regarding the “blinding of outcome assessment” domain, a similar discussion revolved around the subjectivity of the pain experience that is likely to increase the magnitude of the detection bias associated with the lack of blinding (Higgins et al., 2017). Other team members argued that because pain is an inherently subjective experience, it is important to obtain self-report when possible, even if the outcome assessor is the participant, who is not blinded to the intervention. This is also supported by researchers in the field, who argued for self-report as the primary source of evidence for measuring pain when available (Craig & Badali, 2004; Twycross, Voepel-Lewis, Vincent, Franck, & von Baeyer, 2015; von Baeyer, 2009a). This difference in opinion reflected the uncertainty of judgment for this domain. Therefore, we decided to assign an unclear risk of bias judgment, instead of a high risk judgment, for studies using self-reported pain intensity as their primary outcome.

Quality of Evidence

The quality of evidence across studies for each outcome was assessed on five domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias following the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) guidelines (Atkins et al., 2004). The overall GRADE score classifies quality of evidence into four categories: high=4 points, moderate=3 points, low=2 points, very low=1 point or less. As all included studies were RCTs, the initial GRADE score of each outcome was set as high (4 points), and then it was downgraded depending on the evaluation of the five domains. We based our evaluation of the five domains on the recommendations of the Cochrane Consumers and Communication Group (Ryan & Hill, 2016).

For the risk of bias, we downgraded one point if the majority of risk of bias judgments from included studies were rated as high or unclear risk of bias, and two points if the majority of the judgments were rated as high risk of bias. For inconsistency, we downgraded one point if the statistical heterogeneity of the analysis (I^2) was between 40% and 75%, and two points if the heterogeneity was 75% or more. For indirectness, we downgraded one point when some indirectness existed and two points when the indirectness was severe or from several sources. For imprecision, we downgraded by one level based on the rule of thumb, as the information is likely to be insufficient when there are fewer than 300 events for dichotomous outcomes and fewer than 400 participants for continuous outcomes. We downgraded by two points when the number of events or participants was fewer than 150. Finally, for publication bias, we only downgraded one level when there was a strong suspicion of publication bias for the corresponding outcome.

We used the GRADE profiler Guideline Development Tool software (2015, McMaster University and Evidence Prime Inc.) to generate a “Summary of findings” table for each analysis using GRADE criteria (Supplemental Tables 3-6, Annexe A). In addition, we summarized all findings in Table 2 (p. 84).

Summary Measures

All statistical analyses and data syntheses were conducted using Review Manager 5.3 software (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). We reported all effects estimates by using a random-effect model with a 95% confidence interval (CI) as it is the recommended approach when heterogeneity is present among studies. For continuous outcome, we analyzed data using the standardized mean difference (SMD) from extracted means and standard deviations, as different scales were used across studies to assess the same outcome. For dichotomous outcomes, we analyzed the data risk ratio (RR). The unit of analysis was children receiving either the Buzzy device or a control intervention during a needle-related procedure.

Planned Methods of analysis

A meta-analysis was conducted with a random-effect model and inverse variance by pooling data for the most comparable comparator and outcomes. We presented a narrative summary of results when a meta-analysis was not feasible due to individual trials.

Heterogeneity was tested using both the χ^2 test and the I^2 statistics for analyses including two studies or more. For the χ^2 test, a statistically significant result indicated the presence of heterogeneity, using a p value of 0.10 (Higgins & Thompson, 2002). The I^2 statistics were interpreted in accordance with the threshold established by the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions* (Higgins & Thompson, 2002) as follows: 0-40%: might not be important; 30-60%: may represent moderate heterogeneity; 50-90%: may represent substantial heterogeneity; 75-100%: considerable heterogeneity. Results of both tests are reported in a forest plot, but only the I^2 statistics were reported in the results section. The data were still pooled in case of significant heterogeneity.

Additional Analyses

We pre-planned to perform subgroup analysis according to the age (28 days-<2 years old; 2-5 years old; 6-11 years old; 12-18 years old), the type of needle-related procedures and the risk of bias. However, we did not conduct the pre-specified subgroup analyses based on age as data

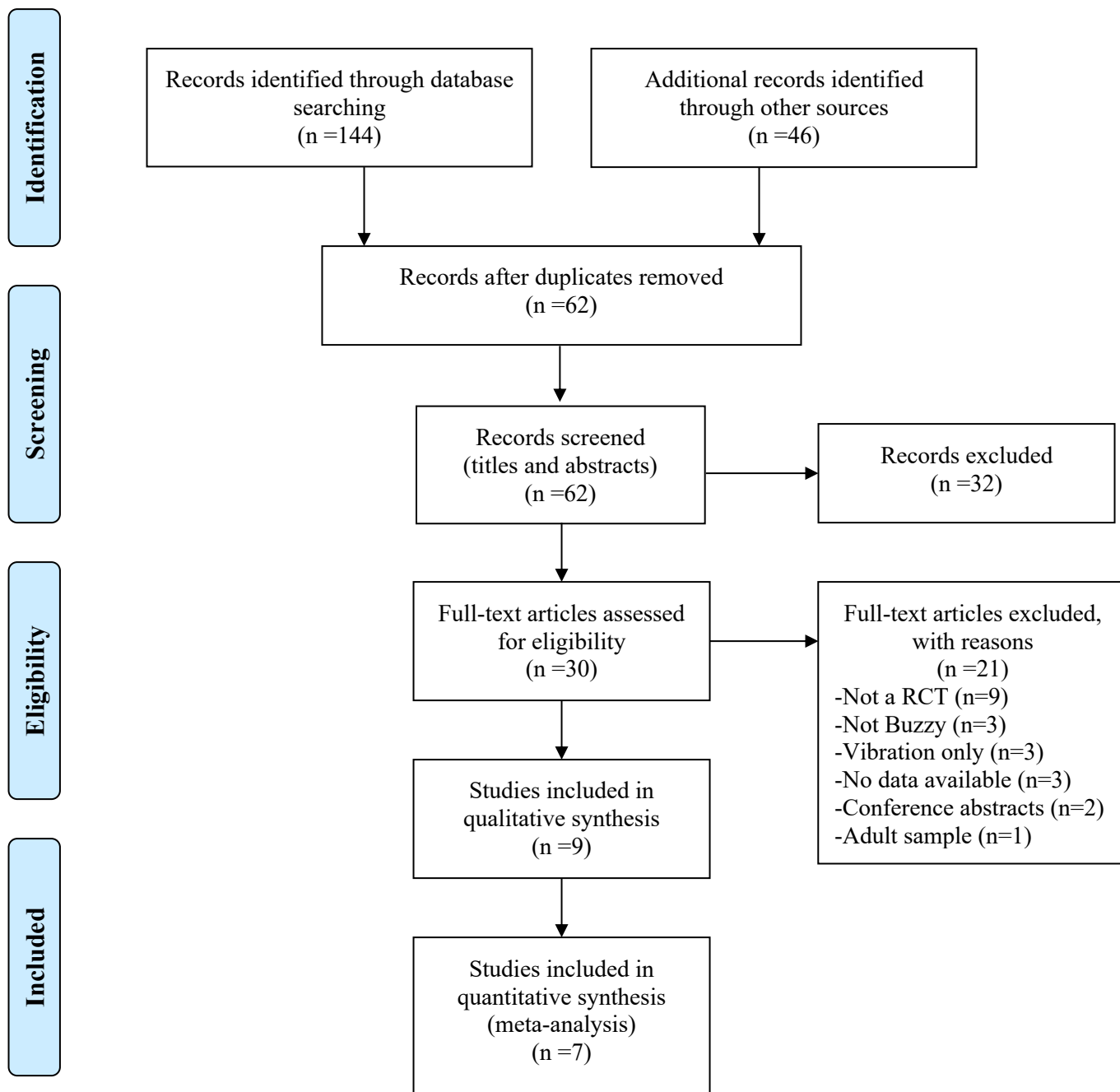
were not reported separately for the different age groups. Pre-specified subgroup analyses based on risk of bias were also not performed considering that all included studies were rated with an overall high risk of bias. We were only able to perform the pre-planned subgroup analysis based on the type of the needle-related procedure. No sensitivity analysis was conducted due to the small number of studies included in the meta-analysis.

Results

Study selection

A total of 190 potential studies and abstracts were identified and assessed for inclusion in this review. After removal of duplicates (n=128) and screening of titles and abstracts (n=62), a total of 30 remaining studies were assessed for eligibility based on full-text review. Of those, twenty-one studies were excluded for the following reasons: not a RCT (n=8) or reported allocation quasi-randomized or not truly random assignment (n=1), intervention was not Buzzy (n=3), use of vibration only (n=3), raw data not available for unpublished manuscripts (n=3), conference abstracts with unavailable data for pooling (n=2), and adult sample (n=1). A total of nine studies met the inclusion criteria and were therefore included in this systematic review. Among these, a total of seven studies were included in the meta-analysis. A flow diagram of study selection is presented in Figure 1 (p. 72).

Figure 1. – PRISMA flow diagram



Study Characteristics

The nine included RCTs involved a total of 1145 children and adolescents and were conducted between 2011 and 2018. For most of the studies, the comparator group consisted of no treatment defined as the absence of nonpharmacological and/or pharmacological pain management intervention (n=7) (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017; Schreiber et al., 2016), followed by vapocoolant spray and/or topical anesthetic (n=1) (Baxter et al., 2011), topical anesthetic and comfort plan (n=1) (Potts et al., 2017), and distraction cards (n=1) (Inal & Kelleci, 2017). All studies had only one comparator group, except for one study which had two comparators groups (Inal & Kelleci, 2017). Needle-related procedures varied across studies and included IV insertions only (n=3), venipunctures only (n=2), IV insertions or venipunctures (n=2), and immunizations (n=2) (Redfern et al., 2017). Five studies focused on children aged 6 to 12 years old, and the remaining studies (n=4) included a wider age range of children and adolescents, varying from 3 to 18 years old. Studies were conducted in four different countries: Turkey (n=4) (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017), United States (n=3) (Baxter et al., 2011; Potts et al., 2017; Redfern et al., 2017), Lebanon (n=1) (Moadad et al., 2016), and Italy (n=1) (Schreiber et al., 2016). Details about each included study are outlined in Table 1 (p. 74).

Table 1. – Characteristics of included studies

First author, Year, Country	Study design	Study setting	Type of needle-related procedure	Participants (number, sex, age group)	Intervention	Comparison group	Outcomes	Excluded from analysis
Baxter 2011, USA	RCT, two parallel groups	Single center, freestanding urban/suburban emergency department	IV catheter insertion, Venipuncture	N=81; F=39 M=42 4-18 years old	Buzzy device + Topical anesthetic (LMX4) (n=41)	Vapocoolant spray + Topical anesthetic (LMX4) (n=40)	- Self-reported pain (FPS-R) -Parent-reported pain (FPS-R) -Behavioral measure of anxiety (OSBD) -Success of the procedure at first attempt	-
Canbulat 2015, Turkey	RCT, two parallel groups	Single center, pediatric surgical department	IV catheter insertion	N=176 F=24 M=152 7-12 years old	Buzzy device (n=88)	No intervention (n=88)	- Self-reported pain (WBFPRS) -Parent-reported anxiety (CFS) -Observer-reported anxiety (CFS)	-
Canbulat Sahiner 2015, Turkey	RCT, two parallel groups	Two centers, elementary schools	IM injection	N=104 F=54 M=50 7 years old	Buzzy device (n=52)	No intervention (n=52)	- Self-reported pain (WBFPRS) -Observer-reported pain (WBFPRS) -Observer-reported anxiety (CFS)	-
Inal 2012, Turkey	RCT, two parallel groups	Single center, phlebotomy station of a pediatric clinic	Venipuncture	N=120 F=57 M=63 6-12 years old	Buzzy device (n=60)	No intervention (n=60)	- Self-reported pain (FPS-R) -Parent-reported pain (FPS-R)	-

							<ul style="list-style-type: none"> -Observer-reported pain (FPS-R) -Parent-reported anxiety (CAPS) -Observer-reported anxiety (CAPS) -Success of the procedure at first attempt 	
Inal 2017, Turkey	RCT, four parallel groups	Single center, children's clinic	Venipuncture	N=218 F=108 M=110 6-12 years old	Buzzy device (n=55)	No intervention (n=56) OR DistrACTION cards (n=55) OR Buzzy device + DistrACTION cards (n=52)	<ul style="list-style-type: none"> -Self-reported pain (FPS-R) -Parent-reported pain (FPS-R) -Observer reported pain (FPS-R) 	-
Moadad 2016, Lebanon	RCT, two parallel groups	Single center, pediatric unit	IV catheter insertion	N=56 F=? M=? 4-12 years old	Buzzy device (n=25)*	No intervention (n=23)*	<ul style="list-style-type: none"> -Self-reported pain (WBFPRS) -Parent-reported pain (WBFPRS) -Observer-reported pain (WBFPRS) 	6 excluded from analyses, 2 missing data*
Potts 2017, USA	RCT, two parallel groups	Single center, emergency department at an urban, tertiary-care children's hospital	IV catheter insertion	N=268 F=? M=? 4-18 years old	Buzzy device + Comfort plan (distraction and psychological preparation tailored to the needs of the child by a child life specialist as per our	Topical anesthetic (LMX4) + Comfort plan (distraction and psychological preparation tailored to the needs of the child by a child	<ul style="list-style-type: none"> -Self-reported pain (FPS-R) -Behavioral measure of pain (FLACC) -Success of the procedure at first attempt 	27 excluded from the analyses, 2 missing data§

					standard of care) (n=134)	life specialist as per standard of care) (n=134)		
Redfern 2017, USA	RCT, two parallel groups	Single center, pediatric primary care office	IM injection	N=51 F=32 M=19 3-18 years old	Buzzy device (n=26)	No intervention (n=25)	- Self-reported pain (WBFPRS) -Parent-reported pain (WBFPRS) -Observer-reported pain (WBFPRS) -Satisfaction	-
Schreiber 2016, Italy	RCT, two parallel groups	Single center, paediatric and surgical ward and emergency department	IV catheter insertion, venipuncture	N=71 F=29 M=42 4-17 years old	Buzzy device (n=35)	No intervention (n=36)	- Parent-reported pain (NCCPC-PV) -Success of the procedure at first attempt -Adverse event	-

Risk of Bias Within Studies

The risk of bias graph and the risk of bias summary are respectively presented in Figure 2 (p.78) and Figure 3 (p.79). None of the studies received a low risk of bias ratings in all categories. Regarding the random-sequence generation, five studies (Baxter et al., 2011; Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012; Schreiber et al., 2016) reported a convincing method of randomization and were rated as low risk of bias, and four studies (Inal & Kelleci, 2017; Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017; Redfern et al., 2017) were judged as unclear. For allocation concealment, more than half of the studies (n=6) (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017) had an unclear risk of bias mainly due to the lack or inadequate description of the allocation method used. The allocation was adequately concealed for the three remaining studies (Baxter et al., 2011; Potts et al., 2017; Schreiber et al., 2016). For blinding of both participants and personnel, three studies (Baxter et al., 2011; Inal & Kelleci, 2017; Potts et al., 2017) were rated as unclear risk because they had an active comparator, and six studies (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017; Schreiber et al., 2016) were rated as high risk because they had a no-treatment comparator. For blinding of outcome assessment, almost all studies (n=8) (Baxter et al., 2011; Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017; Redfern et al., 2017) were rated as having an unclear risk of bias as self-report pain intensity was the primary outcome. For incomplete data outcomes, two studies (Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017) presented a high risk of bias, considering they excluded from analysis randomized participants for unacceptable reasons (e.g. exclusion of participants who were likely to present poorer clinical outcomes or inefficacy of the intervention); one study (Redfern et al., 2017) presented an unclear risk of bias, and six studies (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Schreiber et al., 2016) presented a low risk of bias. For selective outcome reporting, four studies (Canbulat et al., 2015; Inal & Kelleci, 2017; Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017) were rated as having a high risk of bias, three (Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012; Redfern et al., 2017) were rated as unclear and two (Baxter et al., 2011; Schreiber et al., 2016) as low. Among the studies presenting a high risk of bias, two (Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017) reported outcomes only for a subset of the data (children

with a successful procedure at first attempt) and two (Canbulat et al., 2015; Inal & Kelleci, 2017) did not report all pre-specified outcomes. We contacted the authors of these studies, but they were not able to provide the missing data. In addition, only three studies were registered on a clinical trial registry. Finally, a high risk of other potential bias was found in five studies (Baxter et al., 2011; Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017; Redfern et al., 2017; Schreiber et al., 2016), mainly due to the type of randomization and imbalance in baseline characteristics. The risk of bias was rated as unclear (n=2) (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015) and low (n=2) (Inal & Kelleci, 2012, 2017) for the remaining studies. The supplemental content displays the risk of bias ratings and reason for judgment for each included study (Supplemental Table 2, Annexe A).

Figure 2. – Risk of bias graph: review authors’ judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

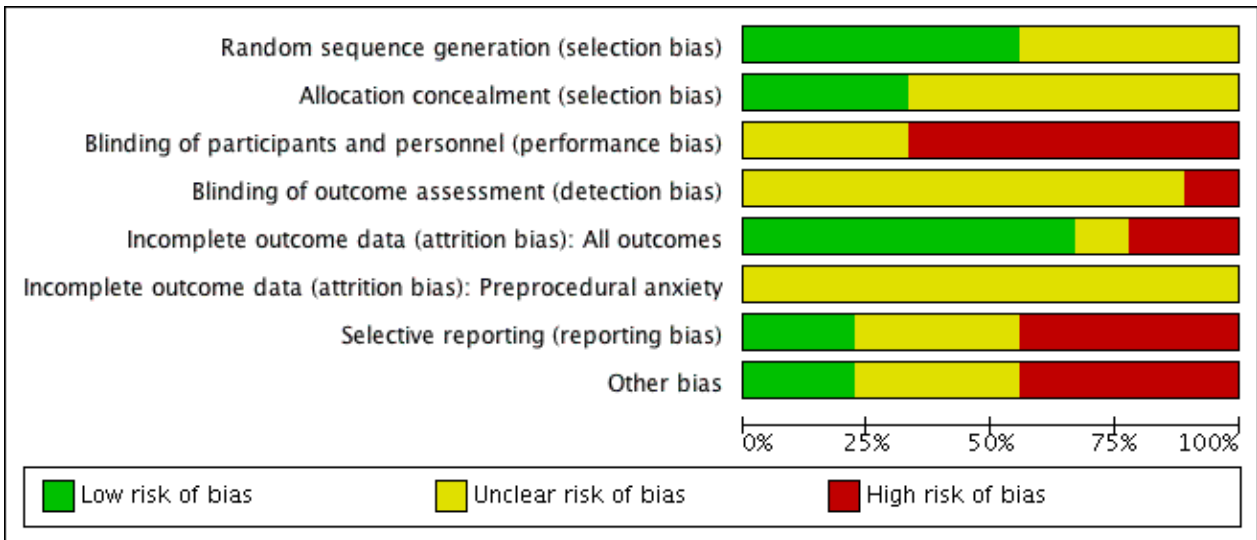


Figure 3. – Risk of bias summary: review authors’ judgements about each risk of bias item for each included study

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baxter 2011	+	+	?	?	+	+	-
Canbulat 2015	+	?	-	?	+	-	?
CanbulatSahiner 2015	+	?	-	?	+	?	?
Inal 2012	+	?	-	?	+	?	+
Inal 2017	?	?	?	?	+	-	+
Moadad 2016	?	?	-	?	-	-	?
Potts 2017	?	+	?	?	-	-	-
Redfern 2017	?	?	-	?	?	?	-
Schreiber 2016	+	+	-	-	+	+	-

Risk of Bias Across Studies

No funnel plot was generated to test asymmetry as fewer than 10 studies were included in the meta-analysis. However, different strategies were used to minimize the influence of reporting bias: 1) we performed a comprehensive search including multiple sources of information; 2) we

used a systematic method to identify and include unpublished studies; 3) we identified all relevant trials by searching online trial registries for published and unpublished studies; 3) many attempts were made to contact authors to obtain data from unpublished studies; 4) we contacted authors for studies presenting missing data or when clarification was needed; 5) we did not use any language restrictions.

Results from two included studies (Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017) were examined for selective reporting bias. These studies excluded from analysis randomized children who did not have a successful needle-related procedure at first attempt. A total of 27 children were excluded from the study of Potts et al. (2017) and 6 from the study of Moadad et al. (2016). Authors of these studies were contacted to provide the missing data on the excluded participants to perform an intention-to-treat analysis, but the data was not available. Only the study of Moadad et al. (2016) was included in the main meta-analysis and no difference in results was found with and without the inclusion of this study in the analysis. However, these two studies could lead to overestimation of the effect of the Buzzy device on procedural pain.

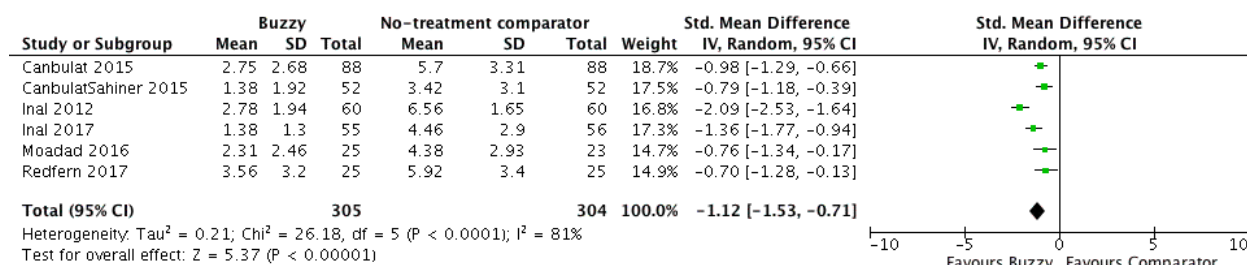
Syntheses of results

Buzzy device vs. no intervention

Procedural pain. A total of six studies (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017) with 609 participants (Buzzy=305, Comparator=304) were included in the analysis of the effect of the Buzzy device on self-reported pain. The overall effect was found to be significant (SMD -1.12; 95% CI: -1.53 to -0.71; $I^2=81%$; $p<0.0001$), and the corresponding forest plot is presented in Figure 4 (p.81). Five studies (Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017; Schreiber et al., 2016), including 398 participants (Buzzy=199, Comparator=199) reported the effect of the Buzzy device on parent-reported pain, resulting in a significant effect with an overall SMD of -0.94 (95% CI: -1.62 to -0.27; $I^2=90%$; $p=0.006$). Finally, a total of 329 participants (Buzzy=165, Comparator=164) from four studies (Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017) investigated the effect of the Buzzy device on observer-reported pain. The overall SMD of -1.19 (95% CI: -1.90 to -0.47; $I^2=88%$; $p=0.001$)

suggests a significant effect of the Buzzy device compared to no-treatment for this outcome. The heterogeneity was considerable for all three analyses.

Figure 4. – Forest plot of the standardized mean difference (95%CI) in self-reported procedural pain between Buzzy device and No-treatment comparator.



Procedural anxiety. Two studies (Canbulat et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012) examined the effect of the Buzzy device on parent-reported anxiety. The total number of participants was 148 in the Buzzy group and 148 in the comparator group (n=296). The parent-reported anxiety was significantly lower for the Buzzy device than for the no-treatment comparator (SMD -1.36; 95% CI: -2.11 to -0.61; I²=88%; p=0.0004) with considerable heterogeneity. The effects of the Buzzy device on observer-reported anxiety were investigated in three studies (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012) with a total of 400 participants (Buzzy=200, comparator=200). Analyses suggest that the effect of this device is significant for reducing observational anxiety during needle-related procedures (SMD -1.37; 95% CI: -1.77 to -0.96; I²=70%; p<0.00001), although heterogeneity was substantial.

Success of the procedure at first attempt. Three studies (Inal & Kelleci, 2012, 2017; Schreiber et al., 2016) evaluated the effect of the Buzzy device (Buzzy=142, Comparator=141) using the success of the procedure at first attempt as a dichotomous outcome. The analysis revealed that the intervention was not associated with the success of the procedure at first attempt compared to no-treatment (RR 0.71; 95% CI: 0.35 to 1.43; I²=0%; p=0.34).

Satisfaction. Only one study (Redfern et al., 2017), involving 49 participants (Buzzy=24, Comparator=25) reported results on parents' satisfaction regarding the use of the

Buzzy device compared to no-treatment during the needle-related procedure, but the results were not statistically significant (SMD 0.40; 95% CI: -0.17 to 0.96; $p=0.17$).

Side effects/adverse events. Two studies (Canbulat Sahiner et al., 2015; Schreiber et al., 2016) presented results on the occurrence of side effects or adverse events, but one of these studies had no events in either arm and was therefore excluded from the meta-analysis. Consequently, the results of only one study (Schreiber et al., 2016) including 71 participants (Buzzy=35; Comparator=36) are presented. The results of this study showed that the participants in the Buzzy group were more likely to experience side effects, but the difference between the groups was not significant (RR=3.09; 95% CI: 0.34 to 28.26; $p=0.32$). No detail was provided regarding the type of side effect experienced.

Forest plots for the remaining outcomes are available in the supplemental content (Supplemental Figures 1-8, Annexe A).

Buzzy device + topical anesthetic vs. vapocoolant spray + topical anesthetic

The combined effect of the Buzzy device and a topical anesthetic compared to the combined effect of vapocoolant spray and topical anesthetic were investigated in only one study (Baxter et al., 2011) with a sample size of 81 participants (Buzzy=41, Comparator=40). The results demonstrated that the Buzzy device combined with a topical anesthetic was more efficacious than vapocoolant spray combined with a topical anesthetic in reducing self-reported pain (SMD -0.53; 95% CI: -0.98 to -0.08; $p=0.02$) and parent-reported pain (SMD -0.63; 95% CI: -1.09 to -0.18; $p=0.006$) during IV catheter and venipuncture procedures, as well as the success of the procedure at first attempt (RR 5.07; 95% CI: 2.16 to 11.90; $p=0.002$). However, no significant effect was found for the behavioral measure of anxiety (SMD -0.37; 95% CI: -0.81 to 0.07; $p=0.10$) (Supplemental Figures 9-12, Annexe A).

Buzzy device + comfort plan vs. topical anesthetic + comfort plan

Based on one study (Potts et al., 2017) involving a total of 224 analyzed participants (Buzzy=114, Comparator=110), there was no significant difference between the Buzzy device + comfort plan group and the topical anesthetic + comfort plan group for reducing procedural pain during IV catheter insertion when assessed by self-report (SMD 0.03; 95% CI: -0.23 to 0.29; $p=0.83$), nor by a behavioral measure (SMD 0.06; 95% CI: -0.20 to 0.33; $p=0.64$). Similar results were obtained when the success of the procedure at first attempt was compared between groups (RR: 1.91; 95% CI: 0.93 to 1.10; $p=0.79$) (Supplemental Figures 13-15, Annexe A).

Buzzy device vs. distraction cards

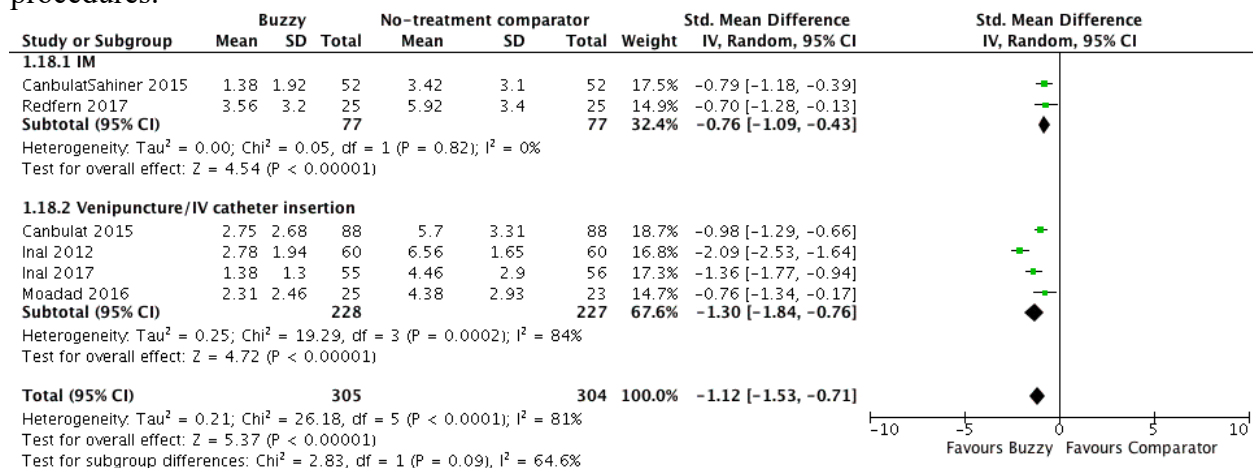
The effects of the Buzzy device compared to a distraction intervention (distraction cards) during venipunctures was examined in only one study (Inal & Kelleci, 2017), including 110 participants (Buzzy=55, Comparator=55). The procedural pain was found to be significantly lower in the Buzzy device group for self-reported (SMD -0.80; 95% CI: -1.19 to -0.41; $p<0.0001$), parent-reported (SMD -0.64; 95% CI: -1.02 to -0.25; $p=0.001$) and observer-reported (SMD -0.69; 95% CI: -1.08 to -0.31; $p=0.0004$) pain scores. No significant association was found between groups for the success of the needle-related procedure at first attempt (RR 1.04; 95% CI: 0.92 to 1.17; $p=0.53$) (Supplemental Figures 15-18, Annexe A).

Additional Analyses

Of the seven studies comparing the efficacy of the Buzzy device to no-treatment comparator (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017; Schreiber et al., 2016), four studies (Canbulat et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016) assessed participants during IV catheter/venipuncture procedures and two studies (Canbulat Sahiner et al., 2015; Redfern et al., 2017) focused on IM injections. Studies assessing IV catheter/venipuncture procedures (SMD -1.30; 95% CI: -1.84 to -0.76; $I^2=84%$; $p<0.00001$), as well as those assessing IM injections ($n=2$) (SMD -0.76; 95% CI: -1.09 to -0.43; $I^2=0%$; $p<0.00001$), showed a significant effect of the Buzzy device on self-reported pain compared to no-treatment and there was no significant difference between subgroups ($p=0.09$; $I^2=64.6%$) (Figure 5, p. 84). We did not conduct additional analyses for the

remaining outcomes due to the small number of trials included in the meta-analyses for these subgroups.

Figure 5. – Forest plot of the standardized mean difference (95%CI) in self-reported procedural pain between Buzzy device and No-treatment comparator according to the type of needle-related procedures.



Quality of Evidence Summary

The overall quality of evidence was rated as very low across all pain and anxiety outcomes of included studies, and our confidence in effect estimates is very limited. Contributing reasons were the high risk of bias of included studies, the high degree of heterogeneity of results across trials, and the small number of included studies and small sample sizes. The quality of evidence ratings for each outcome is presented in an overall summary of findings table (Table 2, p.85).

Table 2. – Overall summary of findings

Comparisons	Outcomes									
	Self-reported pain	Parent-reported pain	Observer-reported pain	Behavioral measure of pain	Parent-reported anxiety	Observer-reported anxiety	Behavioral measure of anxiety	Success of the procedure at first attempt	Satisfaction	Occurrence of adverse events/side effects
Buzzy device VS No intervention	√ Very low quality evidence	√ Very low quality evidence	√ Very low quality evidence	-	√ Very low quality evidence	√ Very low quality evidence	-	X Very low quality evidence	X Very low quality evidence	X Very low quality evidence
Buzzy device + topical anesthetic VS vapocoolant spray + topical anesthetic	√ Very low quality evidence	√ Very low quality evidence	-	-	-	-	X Very low quality evidence	√ Very low quality evidence	-	-
Buzzy device + comfort plan VS topical anesthetic + comfort plan	X Very low quality evidence	-	-	X Very low quality evidence	-	-	-	X Very low quality evidence	-	-
Buzzy device VS distraction cards	√ Very low quality evidence	√ Very low quality evidence	√ Very low quality evidence	-	-	-	-	X Very low quality evidence	-	-

Legends:

√: Evidence supports efficacy of the Buzzy device

X: Evidence did not support efficacy of the Buzzy device

Discussion

Summary of evidence

To our knowledge, this is the first systematic review that examines the evidence of the efficacy of the Buzzy device for pain and anxiety management in children undergoing needle-related procedures. This review synthesizes the evidence of nine randomized controlled trials involving 1145 children and adolescents aged between 3 and 18 years old. A total of seven trials were included in the main meta-analysis and compared the Buzzy device to a no-treatment comparator for reducing pain and anxiety during needle-related procedures.

Our results showed that the Buzzy demonstrated a statistically significant effect on reducing self-reported procedural pain, observer-reported procedural pain and anxiety, and parent-reported procedural pain and anxiety during needle-related procedures. However, the meta-analysis did not support the efficacy of the Buzzy device for the success of the procedure at first attempt. As only one study reported results in satisfaction, no meta-analysis could be performed for this outcome. In addition, efficacy was similar regarding the type of the needle-related procedure (IM or IV/venipuncture) when a subgroup analysis was performed. It was not possible to perform a meta-analysis of the efficacy of the Buzzy device compared to an active control comparator as only one study was available for each active comparator. None of the included trials assessed the impact of the Buzzy device on the quality of blood tests. We were unable to determine whether no adverse events were associated with the Buzzy device, as most of the studies did not report this outcome. Therefore, we were unable to determine whether such events did not occur or were simply not reported or recorded in the first place.

Quality of evidence. Despite the fact that the majority of included trials support the efficacy of the Buzzy device in reducing procedural pain and anxiety, this finding was based on very low-quality evidence, and the comparative effect is uncertain due to the imprecision in effect estimates. Our confidence in effect estimates is mainly compromised by the high risk of bias of the included studies, suggesting a need to improve the methodological quality and rigor in the design of future trials. Most included studies were subject to an exaggeration of the treatment effect as they did not describe in sufficient details the random sequence generation

and the method of allocation concealment (Pildal et al., 2005; Savovic et al., 2012). These two domains are recognized as the most problematic in pediatric trials. Selective outcomes reporting was also problematic in two studies (Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017), which reported results only for participants who had a successful procedure at first attempt. In reporting results only for participants who are prone to present favorable outcomes, these studies present a risk of overestimation of the effect of the intervention (Chan, Hrobjartsson, Haahr, Gotzsche, & Altman, 2004). Blinding represents a critical issue in nonpharmacological trials, as it might be impossible to properly blind participants and personnel as well as outcome assessors properly from the allocated intervention (Boutron et al., 2017). Despite using a more flexible approach to rate performance bias, most studies were considered at high risk of bias as only three studies (Baxter et al., 2011; Inal & Kelleci, 2017; Potts et al., 2017) used an active comparator. Recently, an update of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement for nonpharmacological treatments recognized that blinding might be impossible in some trials and therefore recommends reporting it explicitly as well as reporting any attempts made to limit these biases (Boutron et al., 2017). However, it is worth mentioning that some studies have demonstrated no significant association between blinding and effect estimates (Hartling et al., 2012). Other sources of bias could also have compromised the methodological quality of included studies, such as the use of fixed block randomization in non-blinded trials, use of invalidated scales to assess anxiety, and imbalances in baseline characteristics.

The quality of evidence was also affected by imprecision due to the small number of included studies as well as the small sample sizes in each study. This could have led to a small-study bias associated with an exaggerated effect estimates (Hartling et al., 2012) and a lack of power to adequately detect differences between groups adequately.

The degree of statistical heterogeneity was considerable in most of the comparisons, limiting the interpretation of the pooled estimate, despite an apparent clinical homogeneity of the included studies (similar population, intervention, and comparator). However, we were not able to explain the source(s) of this heterogeneity statistically, as we were unable to perform most of our preplanned sensitivity analyses due to the small number of included studies in the meta-analysis. Only a subgroup analysis by the type of injection found no heterogeneity when

combining studies involving IM injections but interestingly not studies involving IV and venipunctures. This result could be explained by the variability of the techniques and skills of the professional performing the IV catheter or venipuncture procedures compared to the more standardized way of administering IM injections.

Finally, an ethical concern emerged in light of the findings of this review, regarding the deliberate use of a no-intervention comparator when the short- and long-term consequences of needle pain are well-known. This concern is of significant importance given the large number of available interventions aimed at reducing pain and anxiety during needle-related procedures, such as topical anesthetics and distraction methods among others. The omission to use a known-effective pain management strategy should not be justified by the fact that the standard of care in the study setting is to provide no intervention. As researchers, we must apply the “do no harm” principle in pediatric trials and encourage the use of an active comparator in randomized RCTs (Harrison, 2013). Using an active comparator is also a way of limiting performance bias as previously mentioned.

Limitations

This systematic review presents three potential limitations. First, despite all our efforts to minimize reporting bias, three authors failed to provide us with their unpublished studies following our requests, resulting in a potential publication bias. Second, we made some decisions when conducting the systematic review that were different from the published protocol mainly regarding dealing with heterogeneity. We had initially planned not to perform a meta-analysis if substantial heterogeneity was found. However, after a discussion with the review team, we opted for a meta-analysis as we considered the results could be informative about trends in the efficacy of the Buzzy device and therefore open the discussion about recommendations for future trials. Third, we did not consider the contextual issues and culture that might have influenced the perception of children’s pain and the parents’/observers’ assessment of children’s pain, as we did not have enough data to address this issue.

Clinical Implications

Most of available pharmacological and non-pharmacological interventions for pain management of children undergoing needle-related procedures require preparation time or specific training, which are barriers to their utilization and implementation in clinical daily routine. The Buzzy device could be an interesting alternative to actual interventions as it is an easy-to-use, rapid, inexpensive, reusable and without side effects. It could be particularly of interest in acute settings where there is a heavy workload and limited intervention time. Indeed, it could contribute to decrease the level of pain of children during needle-related procedures which are important issues considering the consequences that could occur from unrelieved procedural pain. Furthermore, in settings where time is not considered as a challenge, the Buzzy device could also be used in combination with other pharmacological and non-pharmacological interventions to optimize pain management. As nurses play a critical role in the management of procedural pain in children, it is important to provide them tools adapted to each clinical context. Finally, we believe that the Buzzy device may improve the overall experience and satisfaction of children and their family regarding their hospital visit.

Conclusion

The Buzzy device is a potentially beneficial and easily implementable intervention in daily clinical practice. However, considering the limited quality of evidence of available trials, additional RCTs are needed to support and demonstrate the efficacy of this device. As methodological rigor and complete reporting are critical for informed clinical decision-making, we have formulated some recommendations for improving the quality and methodology of future trials on this topic.

As recommended by the Standards for Research (StaR) Child Health (Hartling et al., 2012), some methodological principles should be applied in designing and conducting future pediatric trials to improve their methodological quality. More specifically, considering the limitations that emerged in identified studies, future trials should report adequately the randomization process and the method of allocation concealment, ensure the use of validated

and appropriate tools adapted to the child's age and developmental level, rigorously apply the intention-to-treat principle, and increase sample sizes including a detailed power analysis. As we noted that many study protocols were neither published nor registered in a clinical trial registry, it is important to reiterate the importance of making the protocol publicly available and reporting all pre-specified outcomes regardless of their results (Chan et al., 2004).

Finally, studies are needed to determine in which age groups the Buzzy is the most effective. To do so, future research should focus on specific age groups or perform a stratified randomization by age instead of using one wide-age group.

Conflict of interest and source of funding

Ms. Ariane Ballard is the principal investigator of a study currently being conducted on the efficacy of the Buzzy device. The other authors have no conflicts of interest to report. None of the authors is affiliated with the MMJ Lab (Atlanta, GE, USA) that developed the Buzzy device. The review was conducted independently from the lab and the team that developed the device and is solely for scientific purposes and not a commercial promotion of the device. No funding was received to conduct this research.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the research librarian, Mr. Philippe Dodin MSc, for his valuable assistance in developing the search strategy and in performing the electronic searches. The authors are also grateful to Constance Kridiotis for her thorough English editing. AB is supported by the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQ-S), the Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur du Québec (MEES), and the Quebec Nursing Research Network (QNRN). AB, CK, and SLM are members of Pain in Child Health (PICH), a strategic training research initiative from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

2.6. Cadres théoriques

2.6.1. Atraumatic Care Framework

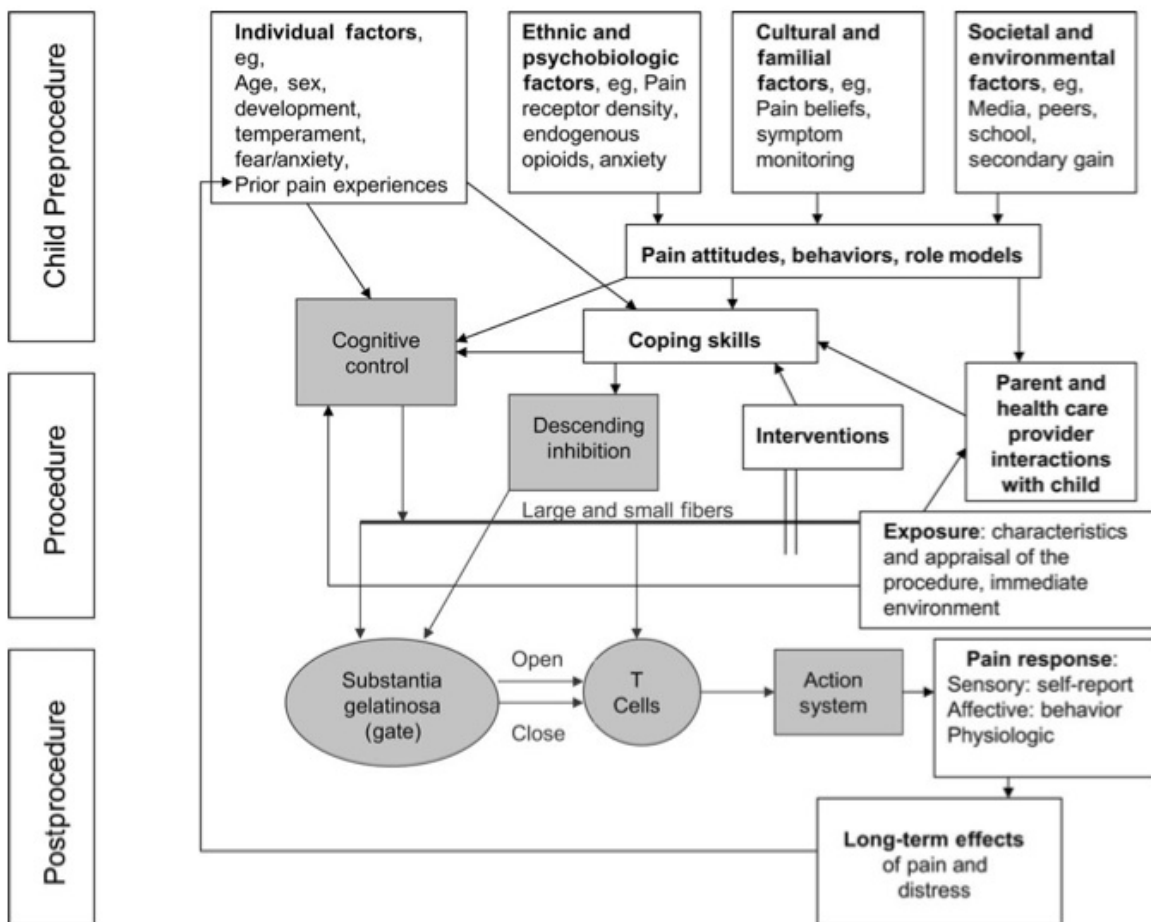
L'*Atraumatic Care Framework* de Wong (1989) a été utilisé à titre de perspective disciplinaire dans le cadre de cette étude. Donna Wong est une infirmière ayant contribué significativement à l'avancement des connaissances dans le domaine des soins infirmiers pédiatriques. Sa croyance que les enfants ne devraient pas vivre d'expériences douloureuses, lorsque des interventions pour la prévenir ou la minimiser sont disponibles, a mené au développement de ce cadre théorique (Hockenberry & Wilson, 2015). Celui-ci fait la promotion de la prestation de soins thérapeutiques dans un milieu, par du personnel soignant, via l'utilisation d'interventions permettant d'éliminer ou bien de minimiser la détresse physique et psychologique vécue par les enfants et leur famille (Hockenberry & Wilson, 2011). Ce cadre théorique repose sur trois principes, soit 1) prévenir ou minimiser la séparation de l'enfant et de sa famille, 2) promouvoir un sentiment de contrôle chez l'enfant et 3) prévenir ou minimiser les blessures corporelles et la douleur [traduction libre] (Hockenberry & Wilson, 2011, p. 11). Ainsi, ce cadre théorique, misant sur le rôle essentiel et fondamental de l'infirmière dans la gestion de la douleur des enfants, était tout à fait approprié dans le cadre de cette étude. En complément à cette perspective disciplinaire, le modèle conceptuel de Yong (2005) a également été utilisé à titre de cadre théorique afin de bien conceptualiser la réponse à la douleur des enfants ainsi que les différents facteurs y étant associés.

2.6.2. Le modèle conceptuel de Young

Le choix du cadre conceptuel repose sur sa capacité à mettre en lumière et en relation les différents facteurs qui contribuent à la problématique clinique et qui ont été abordés dans la recension des écrits. C'est donc le modèle conceptuel de Young (2005) (Figure 4, p. 93), qui conceptualise la réponse à la douleur des enfants lors de procédures douloureuses, qui a été utilisé en tant que cadre de référence pour cette étude. Il intègre les différents facteurs présents avant, pendant et après la procédure impliquant des aiguilles pouvant influencer la réponse à la douleur. Ainsi, **avant** toute procédure douloureuse, chaque enfant présente des attitudes, des comportements et des stratégies de *coping* spécifiques qui sont influencés par des facteurs psychobiologiques,

culturels et sociétaux. Ce modèle met également en évidence les facteurs pouvant influencer ces attitudes et comportements **pendant** la procédure douloureuse, soit les caractéristiques de la procédure, l'environnement, l'interaction avec les parents, l'attitude des professionnels de la santé menant la procédure, mais surtout, l'utilisation d'interventions visant le soulagement de la douleur. La partie centrale du modèle est consacrée au rôle de la théorie du portillon et des CIND dans la modulation du message douloureux. Le recours à des interventions de gestion de la douleur, telles que le dispositif Buzzy, permet ainsi l'activation d'un système inhibiteur qui vient « fermer » ou « ouvrir » le portillon. Ainsi, en fonction de « l'ouverture » ou de la « fermeture » du portillon, il y a soit la création d'une réponse nociceptive se traduisant par une sensation douloureuse ou soit une inhibition de la transmission de la réponse nociceptive se traduisant par la modulation de la sensation douloureuse (Melzack & Wall, 1965). Les sensations douloureuses induites par les procédures impliquant des aiguilles (stimulus) sont également à l'origine de réponses psychologiques et affectives, telle l'anxiété et la détresse, qui peuvent aussi être modulées par des interventions, telles le dispositif Buzzy. Les expériences douloureuses ont également un impact **après** la procédure douloureuse se traduisant par des effets à long terme venant influencer la réponse à la douleur de l'enfant lors de procédures subséquentes

Figure 4. – Modèle conceptuel de Young (2005)



Chapitre 3. Méthode

Ce chapitre présente la méthode qui a été utilisée pour mener ce projet de recherche doctoral. Ce protocole de recherche, présenté sous forme d'article, a été développé selon les recommandations du *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT) (Chan et al., 2013), et ce, tout en considérant les différentes conclusions et recommandations émises par la revue systématique présentée dans le chapitre précédent.

3.1 Introduction au deuxième article

Le deuxième article de cette thèse aborde les différents éléments de la méthode et inclut une mise en contexte de la problématique, une description du devis de recherche, du milieu, de la population, des interventions mises à l'épreuve, du processus de collecte de données incluant les variables et les instruments de collecte de données, du processus de randomisation et d'assignation, du plan d'analyses de données ainsi que des considérations éthiques. Cet article a été publié en 2018 dans le journal *BMJ Open* qui a un facteur d'impact de 2.376.

Article 2. External Cold and Vibration for Pain Management of Children Undergoing Needle-Related Procedures in the Emergency Department: A Randomized Controlled Non-Inferiority Trial Protocol

Authors

Ariane Ballard^{1,2}, Christelle Khadra^{1,2}, Samara Adler³, Evelyne Doyon-Trottier⁴; Benoit Bailey⁴; Naveen Poonai^{5,6,7}; Jean Thérroux⁸; Sylvie Le May^{1,2}

Author affiliations

¹Faculty of Nursing, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

²CHU Sainte-Justine Research Centre, Montreal, Quebec, Canada

³Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁴Division of Emergency Medicine, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

⁵Department of Emergency Medicine, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

⁶Department of Pediatrics, Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London, Ontario, Canada

⁷Children's Health Research Institute, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

⁸School of Health Professions, Murdoch University, Murdoch Western Australia 6150, Australia

Reference

Ballard, A., Khadra, C., Adler, S., Doyon-Trottier, E., Bailey, B., Poonai, N., Thérroux, J., Le May, S. (2019). External Cold and Vibration for Pain Management of Children Undergoing Needle-Related Procedures in the Emergency Department: A Randomized Controlled Non-Inferiority Trial Protocol. *BMJ Open*, 9, 1-10.

Abstract

Introduction: Needle-related procedures are considered as the most important source of pain and distress in children in hospital settings. Considering the physiological and psychological consequences resulting from these procedures, management of pain and distress through pharmacological and non-pharmacological methods is essential. Therefore, it is important to have interventions that are rapid and easy-to-use and implement. The aim of this study will be to determine whether a device combining cold and vibration (Buzzy) is non-inferior to a topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) for pain management of children undergoing needle-related procedures in the Emergency Department.

Methods and analysis: This study is a randomized controlled non-inferiority trial comparing the Buzzy device to liposomal lidocaine 4% cream for needle-related pain management. A total of 346 participants will be randomly assigned in a 1:1 ratio to one of these two interventions. The primary outcome will be the mean difference in pain intensity between groups during needle-related procedures. Non-inferiority would be demonstrated if the mean procedural pain scores of the experimental group is not worse than the mean procedural pain scores of the control group by a non-inferiority margin of 0.70 on the Color Analogue Scale (CAS). The secondary outcomes will be the level of distress during the procedure, the success of the procedure at first-attempt, the occurrence of adverse events, the satisfaction of both interventions and the memory of pain 24 hours after the procedure. The primary outcome will be assessed for non-inferiority and the secondary outcomes for superiority.

Ethics and dissemination: This study protocol was reviewed and approved by the institutional review board of the study setting. Findings of this trial will be disseminated via peer-reviewed publications and conference presentations.

Trial registration number: NCT02616419

Keywords: Buzzy, Topical Anesthetic, Procedural pain, Children, Non-pharmacological intervention

Introduction

Background and rationale

Needle-related procedures, such as venipuncture and intravenous (IV) catheter insertions, are considered as the most important source of pain and distress in children in hospital settings (Jeffs et al., 2011; Leahy et al., 2008; Ortiz et al., 2012; Thurgate & Heppell, 2005). The intensity of pain and distress caused by these procedures can vary from mild to moderate for some, while for others, it may be severe (Birnie, Chambers, et al., 2014; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; McMurtry et al., 2015; Ortiz et al., 2012). It is now recognized that even a minor procedure, such as venipuncture, can result in numerous physiological, psychological and emotional consequences (Brennan et al., 2007; Young, 2005). Among these, needle phobia is the most important and prevalent consequence with more than 60% of children reporting an extreme fear of needles following a bad needle experience (Taddio et al., 2012). Children with needle phobia are more likely to report higher levels of pain and distress from subsequent procedures (Noel, Chambers, McGrath, et al., 2012; Noel et al., 2010) and they can experience physiological symptoms, such as increased heart rate and blood pressure and vasovagal reactions (Deacon & Abramowitz, 2006; Wright et al., 2009). Further, children with needle-phobia can develop healthcare avoidance behaviors in adulthood, such as delays in care, non-compliance of immunization requirements and avoidance of treatment (Taddio et al., 2012; Wright et al., 2009). Nurses play a critical role in the assessment and management of children's pain and distress, and the use of pharmacological and non-pharmacological interventions must be an integrant part of nursing practice (Pretorius et al., 2015).

Procedural pain management represents a major challenge for nurses, specifically for those working in the Emergency Department (ED). Consequently, children are at high risk for undertreatment of their pain during needle-related procedures (Ali, Chambers, Johnson, Craig, et al., 2014). Although healthcare professionals recognize the importance of providing adequate procedural pain relief, pain management is still suboptimal (MacLean et al., 2007b; Trottier et al., 2015; Walco, 2008; Young, 2005). Several studies have identified different barriers to using available pharmacological and non-pharmacological interventions for pain management in the ED (MacLean et al., 2007b; Trottier et al., 2015; Walco, 2008; Young, 2005). Barriers most frequently

identified by nurses are time constraints, heavy workload, staffing limitations, space limitations, lack of knowledge, and interruptions in the continuity of care (Cramton & Gruchala, 2012; Fein et al., 2012; Pretorius et al., 2015; Twycross, 2010).

Currently, the current gold standard intervention for needle-related procedural pain is the application of a topical anesthetic prior to the procedure and several systematic reviews and meta-analysis have supported this intervention demonstrating its efficacy extensively (Fetzer, 2002; Lander et al., 2006; Shah et al., 2009; Taddio et al., 2002). However, topical anesthetics require an application time ranging from 30 to 60 minutes, making their implementation for routine use difficult in the rapid and busy setting of the ED (May et al., 1999; Papa & Zempsky, 2010). Indeed, a study led by Papa & Zempsky (2010) showed that only 28% of ED nurses used a topical anesthetic during painful procedures. They reported that main barriers to using this pharmacological intervention were the onset of action of the drug, treatment delays caused by application time and the vasoconstriction of blood vessels (Papa & Zempsky, 2010). Consequently, topical anesthetics do not seem to be an optimal intervention for procedural pain management in an acute care setting where time constraints represent an important barrier to adequate pain control (Al-Qarqaz et al., 2012; Cramton & Gruchala, 2012). Also, topical anesthetics had a minimal side effect profile, including minor local reactions, such as mild irritation, redness, itching, edema or rash of the skin site following the application in 25 to 50% of cases (Al-Qarqaz et al., 2012; Beaulieu, 2013; Brenner et al., 2013; Lander et al., 2006; Shah et al., 2009).

Other pharmacological and non-pharmacological interventions have also been evaluated for their efficacy on children's pain management and distress during needle-related procedures. Among these, there are sweet tasting solutions (Harrison et al., 2015; Stevens et al., 2010), needle-free injection systems (Zempsky, Bean-Lijewski, et al., 2008; Zempsky, Robbins, Richards, Leong, & Schechter, 2008), vapocoolant sprays (Hogan et al., 2014), and distraction (Chambers et al., 2009; Uman et al., 2013). However, even if the efficacy of most of these interventions is well demonstrated, their use remains limited in clinical practice, and this may be due to time constraints and limited resources of the ED setting (Cramton & Gruchala, 2012; Fein et al., 2012; Pretorius et al., 2015; Twycross, 2010). These interventions may require specific training for healthcare professionals, preparation time, or excessive cost, which represent barriers to their implementation in a busy, fast-paced environment of the ED setting (Cramton & Gruchala, 2012; Fein et al., 2012;

Pretorius et al., 2015; Twycross, 2010).

The limited applicability of both pharmacological and non-pharmacological interventions to manage procedural pain and distress in the ED setting demonstrates a need for innovation in this domain. The optimal intervention for needle-related procedural pain management in the ED would need to be rapid, easy-to-use, and without side effects. To answer this problem, Dr. Amy Baxter, an emergency pediatrician and pain researcher in the United States, developed a pain blocker device called Buzzy (MMJ Labs, Atlanta, GE, USA) specifically for pain management of children undergoing needle-related procedures. The Buzzy is a bee-shaped device combining vibration (body of the bee) and cold (removable ice wings) (Baxter & Cohen, 2009). The theoretical bases explaining the action of the device are the Gate Control Theory (Melzack & Wall, 1965) and the diffuse noxious inhibitory controls, which both involve modulation of the transmission of pain (Baxter & Cohen, 2009). Therefore, it is theorized that the simultaneous use of vibration and cold would provide optimal pain management.

To date, there have been some randomized controlled trials that have investigated the efficacy of the Buzzy device on pain management in children undergoing needle-related procedures in various medical settings (Baxter et al., 2011; Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017; Redfern et al., 2017; Schreiber et al., 2016). However, these studies present several limitations such as the absence of an active comparator (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017; Schreiber et al., 2016), the lack of prior power analyses or sample size calculation (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015), lack or unclear allocation concealment (Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Redfern et al., 2017), among others. Of those studies, only two have been conducted in the ED setting (Baxter et al., 2011; Potts et al., 2017) and none have been done in Canada. The Buzzy device seems to be a promising method to reduce and control procedural pain in the ED and it would be interesting to determine if the Buzzy device is at least as efficacious as a topical anesthetic for pain management in children and adolescents during needle-related procedures.

Study Objectives

Primary objective:

To determine if a device combining cold and vibration (Buzzy) is non-inferior (no worse) to a topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) for pain management in children undergoing needle-related procedures in the emergency department.

Secondary objectives:

To determine if, in comparison to a topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream), the Buzzy device will:

- decrease the level of distress during the needle-related procedure
- improve the success of the needle-related procedure at first attempt
- decrease pain memories 24 hours after the needle-related procedure.

Other secondary objectives:

- To determine the occurrence of adverse events in each study group.
- To evaluate the satisfaction of parents and nurses regarding the use of the Buzzy device and the topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream).

Method

This study protocol is developed in accordance with the *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) recommendation* (Chan et al., 2013).

Trial design and study setting

This study design is of interest when a new intervention seems to present some advantages over the reference intervention (Piaggio et al., 2012). Considering that the Buzzy device seems to be less expensive, faster and easier to use than the topical anesthetic, which is the current reference intervention, the choice of a non-inferiority trial design is justified. As recommended for a non-inferiority trial (Piaggio et al., 2012), a study demonstrating the superiority of the reference

intervention compared to a placebo in a similar context should be used as rationale to support this study design (Piaggio et al., 2012). For this purpose, the study by Taddio et al. (2005) which aimed to determine the efficacy of the liposomal lidocaine 4% cream over a placebo for managing pain resulting from venipuncture in children in the ED, was used as a reference trial to the current study.

This single center study will take place in the ED of the CHU Sainte-Justine (Montreal, Qc, Canada), a university pediatric tertiary hospital center with a census of more than 80 000 ED visits per year.

Participants

Participants will be deemed eligible if they meet all of the following inclusion criteria: (a) aged between 4 and 17 years old, (b) presenting to the ED and requiring a needle-related procedure (venipuncture or IV catheter insertion), (c) having the ability to communicate in either French or English, and (d) accompanied by at least one parent/legal guardian who can understand, read and speak French or English. We will exclude children with (a) a neuro-cognitive disability that precludes them from assenting and participating to the study, (b) an inability to self-report pain, (c) a critical or unstable health status (<3 on the Canadian Triage and Acuity Scale), (d) a Reynaud's syndrome or sickle cell disease with extreme sensitivity to cold; (e) a break or abrasion on the skin where the device would be installed, and (f) a nerve damage or limited sensation in the extremity where the needle-related procedure will be performed. We will not exclude patients who received analgesics, including acetaminophen or ibuprofen, within the four hours prior to presentation to the ED, but we will document this co-intervention.

Interventions

Experimental group: Buzzy device:

Participants in the experimental group will receive the Buzzy device intervention. The Buzzy is a palm-sized device with two components: 1) body of the bee (vibration) and, 2) removable and reusable ice wings (ice). The body of the bee is a vibrating motor powered by two alkaline AAA batteries and it lasts for about 20 hours. The vibration component is activated by a manual switch

on the top part of the device. The removable set of wings contain a total of 18 grams of ice. Each set of ice wings can stay frozen for about 10 minutes at room temperature and they are reusable up to 100 times. Dimensions of the device are 8 cm x 5 cm x 2.5 cm. Enrolled children will have the opportunity to hold and get familiarized with the Buzzy device before the needle-related procedure.

Use and Placement for the needle-related procedure. The research nurse will follow the following steps, as recommended by the manufacturer's instructions (MMJ Labs, Atlanta, GE, USA): 1) Immediately before the needle-related procedure, a set of ice wings will be retrieved directly from the freezer of the ED unit. For optimal efficacy, the wings must be frozen solid; 2) The ice wings will be inserted through the elastic bands fixed on the back of the Buzzy device; 3) When the staff nurse is ready to clean the site and perform the needle-related procedure, the research nurse will install the Buzzy device on the child's arm, above and as close as possible to the insertion site (about 3-5 cm) with a reusable tourniquet, and the vibration will be activated. The Buzzy® device will be installed for about 30 to 60 seconds prior the needle-related procedure; 4) The device has to be maintained on the child's arm throughout the procedure, at least until the needle is removed; 5) When the procedure is over, the two components of the device will be cleaned with a disinfectant cleaner based on proprietary accelerated hydrogen peroxide (Virox™) as per the Infection Prevention and Control guidelines at the study setting; 6) The ice wings will then be put back in the freezer of the unit for a subsequent procedure.

Physiological basis of the Buzzy device. The Gate Control Theory (Melzack & Wall, 1965) and the Descending Noxious Inhibitory Controls (DNIC) are the theoretical bases of the Buzzy device. More specifically, the Gate Control Theory stipulates that the vibration component of the device blocks the A-delta and C nociceptive fibers by stimulating the A-beta non-nociceptive fibers. It activates an inhibitory interneuron and results in a reduction of the pain signal transmitted to the spinal cord (Baxter et al., 2011; Kakigi & Shibasaki, 1992). The cold component (prolonged cold application 30-60 seconds) stimulates the C nociceptive fibers and further blocks the A-delta nociceptive pain transmission signal when applied close to the needle insertion site (Baxter et al., 2011). The second theory behind the Buzzy device is the DNIC. More specifically, intense cold application stimulates the nociceptive C fibers and

activates a supraspinal modulation which, in turn, increases the body's overall pain threshold and therefore produces a generalized hypoalgesia at the insertion site (Baxter & Cohen, 2009; Nahra & Plaghki, 2005).

Control group: topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream):

Participants in the control group will receive an application of liposomal lidocaine 4% cream (Maxilene™, RGR Pharma Ltd., LaSalle, ON) over the insertion site 30 minutes before the needle-related procedure. The topical anesthetic cream will be applied by the research nurse according to the manufacturer's recommendation and the site will be covered by a Tegaderm™ dressing (3M Canada Company, London, ON). The topical anesthetic cream and the Tegaderm™ dressing will be removed just before the procedure. This intervention was chosen as an active control intervention as it has been shown to be the most effective for pain management regarding needle-related procedures (Fetzer, 2002; Lander et al., 2006; Shah et al., 2009; Taddio et al., 2002) and it is also the standard care currently established in the study setting.

The liposomal lidocaine 4% cream has been chosen over other topical anesthetics because of its shorter application time (30 minutes) and its minimal vasoactive properties that minimize potential interference with the success of the needle-related procedure (Taddio et al., 2005). Currently, the gold standard topical anesthetic cream is a combination of lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5% cream (EMLA), but it requires an application time of 60 minutes and is frequently associated with vasoconstriction of blood vessels (Robieux, Kumar, Rhadakrishnan, & Koren, 1990; Villada, Zetlaoui, & Revuz, 1990; Waldman, 1993). The liposomal lidocaine 4% cream has also been chosen due to the lower occurrence of rash reactions after its application, which is often observed with the amethocaine 4% gel (Poonai, Alawi, Rieder, Lynch, & Lim, 2012). The amethocaine 4% gel has also been associated with vasodilatation and a risk of hypersensitivity with repeated use (Taddio et al., 2002).

Mechanism of action. The mechanism of action of topical anesthetics relies on the reversible interruption of nerve conduction near the application site by inhibiting sodium influx through the voltage-gated sodium channels (Beaulieu, 2013; Cantisani et al., 2014; Kumar, Chawla, & Goyal, 2015; Zempsky, 2014). This inhibition of sodium influx decreases the ability

to generate action potentials decreasing or blocking hereby pain signals conduction. Following the application, a temporary loss of sensation in the limited area of application is produced (Cantisani et al., 2014; Kumar et al., 2015).

Study proceedings

Recruitment (Annexe B)

Eligible participants will be recruited consecutively in the ED by two research nurses during study enrolment hours (approximately 25 hours/weeks, depending on research nurses' availability). Potentially eligible patients will be initially assessed upon arrival to the ED by triage nurses, staff nurses and physicians. Then, when the treating physician will have determined that a child requires a venipuncture or catheter IV insertion, the research nurse will approach the patient and his or her family to confirm study eligibility per the inclusion and exclusion criteria, to explain the study in greater details, and to answer all questions before seeking consent for study participation (Annexe C). An informed written consent (Annexe D) will be obtained from parents or legal guardians and assent will be obtained from children over 7 years old. Research nurses will maintain and complete a Screening and Enrollment Log to provide a comprehensive list of all children who were screened for eligibility. Recruited children will be randomly allocated to either the experimental (Buzzy device intervention) or the control group (liposomal lidocaine 4% cream).

Data collection and outcomes measures

Data collection will start following consent and enrolment. All data will be collected by one of the two research nurses using a paper case report form (CRF) developed and designed for this study (Annexe E). In addition to the primary and secondary outcomes, socio-demographic and clinical data and covariates will be also recorded. Data will be collected at different end points: before randomization (T-0), 5 minutes before the needle-related procedure (T-1), during the needle-related procedure (T-2), immediately after the needle-related procedure (T-3) and 24 hours after the needle-related procedure (T-4). Of note, the needle-related procedure will be performed by the staff nurse and not the research nurse.

Socio-demographic and clinical data. Before randomization of participants (T-0), socio-demographic and clinical data will be collected by the research nurse. This includes data on age, sex, reason for consultation, previous experience(s) of needle-related procedures, and analgesia received in the last 4 hours prior the procedure. Contact preference and information will also be obtained for a follow up 24 hours after the needle-related procedure.

Primary outcome measure. The primary outcome will be the mean difference in pain scores during the needle-related procedure between experimental and control groups. It will be assessed immediately after the first the needle-related procedure attempt using the Color Analogue Scale (CAS) (T-3). The chosen end point evaluation time aligns with recommendations on standard assessment of post-needle pain (Uman et al., 2013). The CAS (Annexe F) is a self-reported pediatric pain scale consisting of a plastic ruler with a mechanical slider and showing a wedge-shape figure gradually changing in color from white to red. The white end means “no pain” and the red end means the “worst pain”. The reverse side of the scale is numbered from 0 to 10 cm with 0.25 increments, allowing investigators to quantify children’s pain (McGrath et al., 1996; Tsze, von Baeyer, Bulloch, & Dayan, 2013; von Baeyer, 2006). The CAS has shown excellent psychometric properties in children with acute pain in the ED (Bulloch & Tenenbein, 2002; Tsze et al., 2013). The child will be shown the side with the wedge-shape figure with the mechanical slider in the middle position and will be asked to move the slider to the place that corresponds to the pain he or she experienced during the needle-related procedure. The meaning of each anchor will also be explained to the child prior to using the scale. The research nurse will record the corresponding pain score on the reversed side of the scale.

Secondary outcomes measures. The secondary outcomes will be the level of distress during the needle-related procedure (T-2, T-3), the success of the procedure at first attempt (T-3), the satisfaction with both interventions (T-3), the occurrence of adverse events, and the memory of pain 24 hours after the needle-related procedure (T-4).

Level of distress. Mean differences between groups on distress scores during the needle-related procedure will be assessed using the Procedure Behavior Check List (PBCL) (LeBaron & Zeltzer, 1984) (T-2) and the Children’s Fear Scale (CFS) (McMurtry, Noel, Chambers, & McGrath, 2011) (T-3). The PBCL (Annexe G) is an observational scale specifically developed

to evaluate pain-related fear and anxiety during painful procedures. This scale consists of a checklist with 8 behavioral items: muscle tension, screaming, crying, restraint used, pain verbalized, anxiety verbalized, verbal stalling and physical resistance. The observer has to rate the intensity of each behavior on a scale from 1 to 5 (1=very mild distress; 5=extremely intense distress) (LeBaron & Zeltzer, 1984). The research nurse will record the PBCL during the first needle-related procedure attempt (T-2). The CFS (Annexe H) is a self-reported scale developed to measure fear of children during painful experiences. This scale has 5 faces with a range of scores from 0 to 4 as each face shows an increasing amount of being scared moving from left to right (McMurtry et al., 2011). Immediately after the first needle-related procedure attempt (T-3), the child will be asked to choose the face that best shows how much he was scared during the procedure. The child will be informed that the first face is “not scared at all” and the last face is “the most scare possible” (McMurtry et al., 2011).

Success of the procedure at first attempt. The proportion of participants achieving a successful procedure at first attempt will be recorded as a binary outcome (yes/no) (T-3). If the procedure is not successful at first attempt, the research nurse will document the number of attempts in the CRF.

Memory of pain. The memory of pain will be assessed by comparing pain scores between groups 24 hours after the needle-related procedure using the Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) phrased in terms of recall (Hicks et al., 2001) (T-4). This self-report pain scale is the revised version of the original scale previously developed by Bieri et al. (1990). The FPS-R (Annexe J) consists of 6 faces and each of them represents a greater intensity of pain than the previous one. The face on the far-left shows “no pain” and the face on the far-right shows “very much pain”. On the reversed side of the scale, each face is associated with a score ranging from 0 to 10 (0, 2, 4, 6, 8, 10) (Hicks et al., 2001). After the needle-related procedure, the research nurse will give a paper copy of the FPS-R to each parent or legal guardian with the corresponding instructions. They will be informed that they will be contacted in the next 24 hours (± 6 hours) by telephone, text message or email, depending on their preference. The research nurse will then ask the child to point at face that corresponds with how much pain they remember feeling during the needle-related procedure at the ED. The child/parent will report by telephone, text message

or email the chosen face (first, second, third, fourth, fifth, sixth) and the research nurse will record the answer. The pain intensity will have been previously assessed with the FPS-R before the needle-related procedure (T-1) and immediately after (T-3) to familiarize children with the use of the scale. The FPS-R was chosen over the CAS to assess the memory of pain as it was easier to provide a paper copy of the scale to each parent, which was not possible with the CAS.

Satisfaction. Satisfaction of both interventions will be evaluated using three questionnaires tailored for parents (included in CRF) and nurses (Annexe I) and including Likert scale questions and dichotomized (yes/no) questions. It will be assessed immediately after the needle-related procedure with parents and children (T-3) and when reaching 50% of the targeted recruitment for nurses.

Adverse events. The proportion of participants experiencing an adverse event will be recorded as a binary outcome. An adverse event will be defined as an unexpected medical occurrence in a participant which may or may not be necessarily causally related to one of the two interventions. Adverse events will be recorded after enrolment of the participant until hospital discharge.

Covariates. Data will be collected from participants and their parents for potential covariates. Pre-procedural pain (CAS, FPS-R) and pre-procedural level of distress (PBCL, CFS) will be assessed 5 minutes before the needle-related procedure (T-1). Clinical data will also be recorded during the needle-related procedure (T-2), including: type of procedure (venipuncture, IV catheter insertion), healthcare professional performing the procedure (nurse, nursing assistant, phlebotomist), presence of parent/legal guardian during the procedure (one parent, two parents, none), position of the child during the procedure (sitting position, on a parent's lap, dorsal decubitus, dorsal decubitus against his will), restraints used during the procedure (yes/no) and use of other non-pharmacological interventions during the procedure.

Data management

All data collected with the CRFs will be manually entered into an electronic database statistical software and the original CRFs will be kept on file at the participating site. Data entry and coding will be performed by the same person. A verification will be done by a second person to compare with the original CRFs. Each participant's file will be assigned an identification number to preserve participant confidentiality. Files will be stored in numerical order in a locked file cabinet in the principal investigator's office at the research center. Files will be maintained in storage for a period of minimum 25 years after completion of the study, according to Health Canada regulations for Health Canada Regulated Clinical Trials.

Randomization and allocation

An independent biostatistician of the Applied Clinical Research Unit (Unité de Recherche Clinique Appliquée - URCA) will generate the sequence of randomization as per a computer-generated random listing of interventions applying a permuted block design with random blocks stratified by age (4-7 years; 8-12 years; 13-17 years). The SAS software version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC) will be used to generate the randomization list using a pre-specified seed to ensure reproducibility and proof of random allocation. To ensure concealment, the block size will not be disclosed. Enrolled participants will be randomly assigned, in a 1:1 allocation ratio, to receive either the experimental intervention (Buzzy device intervention) or the control intervention (liposomal lidocaine 4% cream).

The allocation concealment will be ensured by the use of sequentially numbered, opaque and sealed envelopes previously prepared by the URCA. The randomization sequence will be stored at the URCA for the whole duration of the study in order to keep the investigators and blinded from the study conditions. After the enrolled participant completed all baseline measurements, the appropriate numbered envelope will be opened by the research nurse. Each envelope will contain the randomization number and the allocated intervention.

Due to the major differences between the two interventions in appearance and timing of application, it will not be possible to blind participants, parents, healthcare providers and outcome assessors (research nurses) to the participant's allocation.

Data analyses

Sample Size

The primary aim of this trial is to demonstrate the non-inferiority of the Buzzy device compared to a topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) for procedural pain management during needle-related procedures in the ED. To determine the non-inferiority margin, an electronic survey was sent to 34 pediatric emergency physicians working in ED settings from Quebec and Ontario. The following scenario and question were presented: “You are seeing a four-year old female requiring an IV catheter for drug delivery. You are considering two interventions for pain management during the needle-related procedure: a topical anesthetic application (liposomal lidocaine 4% cream) or the Buzzy device. You need to assume that both of these interventions have the potential for reducing needle-related pain.” “What is the greatest difference in mean pain reduction, on a numerical scale from 0 to 10, between the topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) and the Buzzy device you are willing to accept to routinely adopt the use of the Buzzy device over the topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) for needle-related procedures?”. Respondents had to choose a difference ranging from 0.1 to 1.5 with 0.1 increments. The mean answer was 0.70, consequently, this value was chosen as the non-inferiority margin. Considering that the minimal clinically significant difference (MCSD) on the CAS in children with acute pain is 1.0 on a scale from 0 to 10 (Tsze, Hirschfeld, von Baeyer, Bulloch, & Dayan, 2015), the choice of a 0.70 non-inferiority margin is considered conservative and insures that a minimally important difference would not be missed. Therefore, a sample size of 346 participants would be necessary to provide the trial with 90% power to show the non-inferiority of the Buzzy device compared to a topical anesthetic at a one-sided alpha level of 0.025 with the use of a non-inferiority margin of 0.70 for the per-procedural pain intensity. We anticipate no loss to follow-up considering the short time frame between the intervention and the assessment of the primary outcome. The sample size was calculated using the G*Power software version 3.0.10.

Statistical methods

The primary analysis was designed to test whether the Buzzy device is non-inferior to a topical anesthetic (4% liposomal lidocaine) for procedural pain management during needle-related procedures, as evaluated by calculating the confidence interval (CI) for the mean differences in pain score between groups when assessed using the CAS. Non-inferiority would be declared if the upper limit of the two-sided 95% CI ($1-2\alpha \times 100\%CI$), or equivalently, the upper limit of the one-sided 97.5% CI, for the between-group difference (experimental group – control group) is less than the predetermined non-inferiority margin of $\Delta 0.70$. In this case, the null hypothesis of inferiority will be rejected in favor of the alternative hypothesis of non-inferiority and the non-inferiority of the Buzzy device over the topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) will be established. A two-sided 95% CI will be applied because it will provide additional information if the superiority of the experimental intervention is demonstrated (Piaggio et al., 2012). In the case where the non-inferiority is met, superiority testing will be performed using a two-sided alpha of 0.05 and in looking if the upper limit of the confidence interval is less than zero. Non-inferiority analysis will be evaluated according to the intention-to-treat principle (primary analysis) as well as to the per-protocol principle (secondary analysis) to examine for consistency and avoid bias (Piaggio et al., 2012).

The secondary analysis was designed to test the superiority of the Buzzy device over the liposomal lidocaine 4% cream for secondary outcomes. The Student's t-test will be performed to compare the between-group mean differences in pre-procedural and procedural distress scores. The memory of pain 24 hours after the needle-related procedure will also be evaluated by the Student's t-test to compare the mean differences in pain scores between the experimental and control groups. The proportion of participants achieving the success of the procedure at first attempt will be calculated in each group and compared using the Chi-square test. Descriptive statistics will be used to report data collected on satisfaction, as well as socio-demographic and clinical data. Means and standard deviation will be reported for continuous variables and proportions will be calculated for categorical and nominal variables. Potentially relevant pre-procedural and procedural variables will be included in covariate model (ANCOVA) in an attempt to determine predictors of pain scores reduction. All secondary analysis will be carried

out according to the intention-to-treat principle. For superiority testing, a p value <0.05 will be considered as indicating statistical significance.

Preplanned subgroups non-inferiority analyses will be carried out for the primary outcome based on age group (4-7 years vs. 8-12 years vs. 13-17 years). As we will not have the statistical power in each subgroup to conclude to non-inferiority, the results will be considered as exploratory and will primarily serve for hypothesis generation for future studies. Subgroups superiority analyses will be also performed by age group for secondary outcomes. Multiple imputation methods and sensitivity analysis will be used when possible and appropriate to handle the missing data.

No formal interim analysis is planned for this non-inferiority trial for different reasons. First, there is no necessity to conduct interim analysis for futility reasons in non-inferiority trials considering that even if non-inferiority is established before the completion of the trial, the data collection should be pursued in hope of demonstrating superiority (Piaggio et al., 2012). Second, considering that we do not expect potentially serious adverse events, interim analysis for safety reasons and stoppings rules are not required (Chan et al., 2013; D'Agostino, Massaro, & Sullivan, 2003). There is also no need to implement a data monitoring committee as the known risks are minimal for both interventions (Chan et al., 2013; Lin & Lu, 2014; Sydes et al., 2004).

Patient and Public Involvement

Patients and public were not involved in the design, recruitment and conduct of this study.

Discussion

This study protocol provides the rationale and methods associated with a randomized controlled non-inferiority trial comparing the Buzzy device to a topical anesthetic with the aim of improving procedural pain and distress management in children undergoing needle-related procedures. To our knowledge, this is the first study assessing the efficacy of the Buzzy device in Canada in any clinical setting. A systematic review currently in preparation by our team has

identified several limitations in the studies previously conducted on the Buzzy device (PROSPERO ID: CRD42017076531). The present study is carefully designed to overcome these limitations and provide rigorous evidence on its efficacy. The large sample size will allow to determine if the Buzzy device is at least as efficacious as the liposomal lidocaine 4% cream in decreasing procedural pain. Therefore, this study has the potential to improve clinical care and outcomes of children undergoing needle-related procedures in the ED. More specifically, findings from this trial could potentially prevent pain and distress experienced by children, as well as improve nurses pain management practices. In addition, this study could determine the efficacy of the Buzzy device intervention across age ranges and developmental differences. If the non-inferiority of the Buzzy is demonstrated, steps will be taken to eventually obtain a Medical Device Licence from Health Canada to make this device available in the EDs across Canada.

This study presents some limitations which are important to recognize. First, considering the nature and the major differences between both interventions, blinding of participants and personnel is not possible. Consequently, they are aware of the intervention allocation once the randomized envelop is opened. This lack of blinding could influence their behaviour and responses to outcomes, particularly subjective ones like pain and distress creating therefore a potential performance bias (Karanicolas, Farrokhyar, & Bhandari, 2010). However, the use of an active comparator (anesthetic) could potentially reduce or overcome this bias. Indeed, a recent study (Laird, Tanner-Smith, Russell, Hollon, & Walker, 2017) has demonstrated that randomized controlled trials using an active comparator reported similar expectation ratings from participants between groups. Second, it is not possible to blind the secondary outcome assessors (research nurses) as it requires observing the behavior of the participant during the procedure. However, the primary outcome assessment is by self-report, which is considered as a primary source of evidence for pediatric pain intensity (Twycross et al., 2015). This could increase the magnitude of the detection bias as pain is a subjective measure (Higgins et al., 2011). However, some have argued that self-report assessment could be considered as equivalent to blinding of outcome assessors considering that self-report is not associated with an overestimated intervention effects, as is the case in psychotherapy meta-analyses (Cuijpers, van Straten, Bohlmeijer, Hollon, & Andersson, 2010; Leichsenring & Rabung, 2008). Third, we

decided to exclude children under the age of four years old as the large majority of blood samples of this population are performed via micromethod (blood collected in capillary tubes from finger sticks) and the use of the Buzzy device is not applicable for these cases. The inability of these children to self-report pain was also a reason for exclusion.

Finally, although there is an increase in use and development of pharmacological and non-pharmacological interventions in research, pain management is still suboptimal. It suggests that evidence is not being translated and implemented in clinical practice or that it is underused by healthcare providers (Stevens et al., 2012; Uman et al., 2013). Therefore, it is important to provide healthcare professionals with interventions that are likely to be translated into clinical practice for routine use. The Buzzy device is an easy-to-use and fast intervention that seems to be a promising option in the ED setting.

Ethics and dissemination

Ethics and safety considerations

This study has been reviewed and approved by the Research Ethics Board (REB) of the study setting (CHU Sainte-Justine Research Centre, University of Montreal; #2017-1405) (Annexe K). This approval covers the protocol, informed consent forms and the data collection forms. To date, no important protocol modification has been made after the initial ethics approval. As recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (De Angelis et al., 2004), this clinical trial was registered in a public trials registry prior to the beginning of the recruitment (ClinicalTrials.gov: NCT02616419). An Investigational Testing Authorization from the Medical Device Bureau of Health Canada was also granted (#272708) (Annexe L). Finally, this study will be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013) and all REB policies and guidelines. Written informed consent will be obtained from parents or legal guardians and assent will be obtained from children over 7 years old. Consent involve a follow-up 24 hours after the needle-related procedure. Only the principal investigators (AB, CK and SLM) will be given access to the complete final data sets. Other investigators will have access to the complete final data set if a formal request is formulated and approved by the principal investigators.

Dissemination

The research protocol has been already presented to local clinicians and stakeholders, as well as at national and international conferences. Scientific results will be disseminated at regional, national and international conferences targeting nurses, emergency physicians and pediatric researchers. A manuscript will be submitted to a high impact peer-reviewed journal.

Trial status

Recruitment for this study is ongoing.

Acknowledgement

The authors would like to acknowledge the research nurses (Maryse Lagacé and Ramona Cook) who are currently collecting data for this study. They also thank all the recruited and future participants and their families, as well as the ED staff, for their continuous support. They are particularly grateful to Céline Pinard and Jessie Laflamme, two nurses working in the ED, for their collaboration on this project. The authors also want to acknowledge the Applied Clinical Research Unit of the CHU Sainte-Justine, specifically Aude-Christine Guédon for assistance with biostatistical analyses. AB would like to acknowledge the financial support received from the following organizations: Quebec's Healthcare Research Fund, Quebec's Ministry of Higher Education, Quebec Network on Nursing Intervention Research.

Authors' contribution

AB conceptualized and designed the study and wrote the first draft of this research protocol. CK, EDT, BB, NP, JT and SLM provided feedback to refine the research methodology. SA, EDT and BB contributed to the implementation of the study. SA is involved in the data collection process. All authors read, critically revised and approved the final version of this research protocol.

Funding statement

This work is supported by funds from the Quebec Network on Nursing Intervention Research.

Competing interests statement

None declared.

Ethics approval

Research Ethics Board (REB) of the CHU Sainte-Justine (# 2017-1405)

Chapitre 4. Résultats

Rappelons que le but de la présente étude était de déterminer si un dispositif combinant le froid et la vibration était considéré comme étant non-inférieur à un anesthésique topique pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. Ce chapitre porte sur les différents résultats obtenus suite à la complétion de l'étude planifiée et qui seront présentés sous la forme d'un troisième et dernier article.

4.1 Introduction au troisième article

Le troisième article de cette thèse sera soumis au journal officiel de l'American Academy of Pediatrics, soit *Pediatrics*. Avec un facteur d'impact de 5.417, *Pediatrics* est considéré comme étant le journal pédiatrique avec le plus grand facteur d'impact parmi les 124 journaux pédiatriques indexés. Nous espérons notre étude puisse intéresser l'éditeur et satisfaire les réviseurs afin d'être éventuellement publié dans ce journal d'envergure. Ce dernier article présente donc les résultats issus de l'essai clinique randomisé de non-infériorité décrit dans le précédent chapitre. L'article est présenté selon les lignes directrices du *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) pour les essais contrôlés randomisés (Moher et al., 2010) ainsi que deux de ses extensions, soit celle pour les essais de non-infériorité et d'équivalence (Piaggio et al., 2012) ainsi que celle pour les interventions non-pharmacologiques (Boutron et al., 2008). Les analyses per-protocoles pour les variables secondaires sont présentées à l'Annexe M.

Article 3. *External cold and vibration for pain management in children undergoing needle-related procedures: A randomized controlled non-inferiority trial*

Authors

Ariane Ballard^{1,2}, RN, PhD(c), Christelle Khadra^{1,2}, RN, PhD(c), Samara Adler³, Emilie Parent⁴, Evelyne D. Trottier^{3,5} MD, FRCPC, Benoit Bailey^{3,5}, MD, FRCPC, Naveen Poonai^{6,7}, MSc, MD, FRCPC, Sylvie Le May^{1,2}, RN, PhD

Author affiliations

¹ Faculty of Nursing, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² CHU Sainte-Justine Research Centre, Montréal, Québec, Canada

³ Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada

⁴ Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Chicoutimi, Québec, Canada

⁵ Division of Emergency Medicine, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

⁶ Departments of Pediatrics and Internal Medicine, Division of Paediatric Emergency Medicine, Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London, Ontario, Canada

⁷ Children's Health Research Institute, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

Reference

Ballard, A., Khadra, C., Adler, S., Parent, E., Doyon-Trottier, E., Bailey, B., Poonai, N., Le May, S. (*In preparation*). External cold and vibration for pain management in children undergoing needle-related procedures: A randomized controlled non-inferiority trial.

Abstract

Background

The aim of this study was to determine if a cold and vibrating device was non-inferior to a topical anesthetic cream for pain management in children undergoing needle-related procedures in the emergency department (ED).

Methods

In this randomized controlled non-inferiority trial, we enrolled children aged between 4-17 years presenting to the ED and requiring a needle-related procedure. Participants were randomly assigned to either the cold and vibrating device or topical anesthetic groups. The primary outcome was the mean difference in procedural pain intensity on the 0-10 CAS scale and using a non-inferiority margin of 0.70. Secondary outcomes were procedural distress, success of the procedure, parental and nurses' satisfaction, memory of pain, and adverse events.

Results

A total of 352 participants were enrolled and 346 participants were randomized (cold and vibrating device=172; topical anesthetic=174). The mean difference in procedural pain scores between groups was 0.64 (95% CI -0.1 to 1.3) on the CAS, showing that the cold and vibrating device was not non-inferior to topical anesthetic. No significant differences were found between groups for all secondary outcomes. Nurses were more satisfied (65%) with the use of the device than the topical anesthetic cream.

Conclusion

The non-inferiority of the cold and vibrating device over a topical anesthetic cream was not demonstrated for pain management in children during a needle-related procedure in the ED. Since topical anesthetic creams require an application time, are costly and underused in the ED setting, the cold and vibrating device remains a promising alternative as it is a rapid, low-cost, easy-to-use and reusable intervention.

Introduction

Needle-related procedures, such as venipunctures and intravenous (IV) catheter insertions, are considered by children as one of the most painful and distressing healthcare experiences (Cummings, Reid, Finley, McGrath, & Ritchie, 1996; Jeffs et al., 2011; Leahy et al., 2008; Thurgate & Heppell, 2005). Pain and distress intensity resulting from these procedures may vary from mild to moderate by some children to severe by others (Birnie, Chambers, et al., 2014; Cummings et al., 1996; Humphrey, Boon, Van den Heuvel, & Van de Wiel, 1992; Ortiz et al., 2012; Ortiz, Lopez-Zarco, Spinola-Sesena, Lopez-Cadena, & Copca-Garcia, 2009; Taddio, Ilersich, et al., 2009). Inadequate pain and distress management during needle-related procedures can be harmful to children and can result in numerous physiological and psychological consequences, including needle phobia (McMurtry et al., 2015; Walco, 2008). The latter is highly prevalent with more than 60% of children reporting a fear of needles following a negative past experience (Taddio et al., 2012). Immediate consequences of needle phobia could include unsuccessful procedural attempts (Walco, 2008) and physiological symptoms during the needle-related procedure, such as vasovagal syncope, tachycardia and hypertension (Deacon & Abramowitz, 2006; Hamilton, 1995; Marks, 1988; Wright et al., 2009). Long-term consequences include increased pain perceptions (Armfield & Milgrom, 2011; Deacon & Abramowitz, 2006; Gullone, 2000), avoidance of medical care (Taddio, 1999), and non-compliance with vaccinations (Taddio et al., 2012; Wright et al., 2009), among others. Children's memories of painful experiences can also shape future reactions to painful events (von Baeyer et al., 2004).

In the last decade, there has been a plethora of evidence evaluating the effectiveness of pharmacological and non-pharmacological interventions for pain management in children undergoing needle-related procedures (Birnie et al., 2018; Pillai Riddell et al., 2011). Despite the demonstrated efficacy of some interventions, including topical anesthetics, sweet-tasting solutions, distraction, and hypnosis, procedural pain management remains suboptimal (Birnie et al., 2018; Birnie, Noel, et al., 2014b; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; Stinson et al., 2008). It is suggested that evidence from these studies are not being translated into clinical practice and that their use remains limited in clinical practice (Birnie et al., 2018; Harrison et al., 2014; B.

Stevens et al., 2011; Stevens et al., 2012; Uman et al., 2013), especially in the Emergency Department (ED) where needle-related pain management represents a significant challenge. Main barriers identified by nurses for the non-utilization of the available pharmacological and non-pharmacological interventions for procedural pain management in the ED, include time and resources limitations, heavy workloads, staffing limitations and interruptions in the continuity of care (Fein et al., 2012; Pretorius et al., 2015; Twycross, 2010). In addition, the limited use of available interventions may be explained by the fact that they may require additional training and preparation time and can also be perceived as time-consuming and expensive (Fein & Gorelick, 2006; Fein et al., 2012; Leahy et al., 2008; Trottier et al., 2018).

To date, the recommended pain management intervention for needle-related procedures is the application of a topical anesthetic cream at the insertion site prior to the procedure. Even if the efficacy of this pharmacological intervention has been widely demonstrated in systematic reviews and meta-analyses using different agents (Fetzer, 2002; Lander et al., 2006; Shah et al., 2009; Taddio et al., 2002), the required application time, ranging from 30 to 60 minutes, affects its implementation and routine use in the ED setting. Indeed, only 28% of the ED nurses acknowledged using a topical anesthetic cream for pain management of needle-related procedures in children (Papa & Zempsky, 2010). Most of the nurses reported avoiding its use because of the delays caused by the required application time, as well as the vasoconstriction of blood vessels which could affect the success of procedures (Papa & Zempsky, 2010). Consequently, the topical anesthetic cream does not seem to be an optimal and tailored intervention for needle-related pain management in a high-paced setting such as the ED.

The optimal intervention for needle-related pain management in the ED setting should be rapid, easy-to-use, low-cost and without side effects. To satisfy these criteria, a device combining cold and vibration (Buzzy, MMJ Labs, Atlanta, Georgia, USA) has been developed specifically for needle-related pain management in children. This bee-shaped device, combining a battery-operated vibrating motor to removable ice wings, is based on the two pain control mechanisms: the Gate Control Theory (Melzack & Wall, 1965) and the diffuse noxious inhibitory controls (Le Bars et al., 1979a; Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010b), both playing a role in the modulation of the transmission of pain (Baxter & Cohen, 2009). The simultaneous

use of cold and vibration represents an interesting alternative to the available interventions, especially in the ED setting where preparation time for needle-related procedures is limited.

A recent systematic review (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, & Le May, 2019) showed that despite the majority of trials supporting the efficacy of the cold and vibrating device for needle-related pain management in children, the quality of evidence was very low. Therefore, high quality randomized controlled trials with improved methodology are essential to demonstrate the efficacy of such a device. The primary objective of this trial was to determine if a device combining cold and vibration is non-inferior (no worse) to a topical anesthetic cream (4% liposomal lidocaine) for pain management in children undergoing needle-related procedures in the ED.

Methods

The full study protocol (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, Bailey, et al., 2019) was published in the *BMJ Open* journal and the trial was registered in a public trial registry prior to the beginning of recruitment (ClinicalTrials.gov: NCT02616419). An Investigational Testing Authorization from the Medical Device Bureau of Health Canada was granted (#272708) to conduct this study.

Trial design and study setting

This study was an open-labeled randomized controlled non-inferiority trial with two parallel groups and a 1:1 allocation ratio. The study setting was the ED of the CHU Sainte-Justine (Montreal, Quebec), a university-affiliated tertiary care pediatric hospital. Ethics approval was obtained from the Research Ethics Board of the CHU Sainte-Justine (#2017-1405).

Participants

Children were eligible for inclusion if they were: (1) aged between 4-17 years old; (2) presenting to the ED and requiring a needle-related procedure (venipuncture or IV catheter insertion) as part as their ED care; (3) able to communicate in either French or English and (4) accompanied

by at least one parent/legal guardian who could understand, read and speak French or English. Children were excluded if they had: (1) a diagnosed neurocognitive disability; (2) an inability to self-report pain; (3) a critical or unstable health status (< 3 on the Canadian Triage and Acuity Scale); (4) Renaud's syndrome or sickle cell disease with extreme sensitivity to cold; (5) a break or abrasion on the skin where the device would be installed; or (6) or nerve damage with limited sensation in the extremity where the needle-related procedure would be performed. A parent or legal guardian of all participating children provided written informed consent and assent was obtained from children over 7 years old. Participants were recruited consecutively by research nurses who were recruiting for 40 hours per week during the study period.

Interventions

Children were randomly assigned, in a 1:1 allocation ratio, either to the experimental (cold and vibrating device) or control group (topical anesthetic cream). More details pertaining to both interventions are provided in the published study protocol (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, Bailey, et al., 2019).

Children assigned to the experimental group received the cold and vibrating device intervention. The bee-shaped device (Buzzy®, MMJ Labs, Atlanta, Georgia, USA) is combining cold (removable and reusable ice wings) and vibration (body of the bee). The device was used as indicated by the manufacturer's recommendations: (1) Immediately before the needle-related procedure, a set of ice wings were retrieved from the freezer of the ED unit; (2) Ice wings were installed in the back of the device through the elastic band; (3) The device was installed above and as close as possible to the insertion site (3-5 cm) with a reusable tourniquet and the vibrating mode was activated; (4) The device was maintained in place throughout the needle-related procedure; (5) When the procedure was complete, the two components of the device were cleaned in accordance with the Infection Prevention and Control recommendations of the study setting.

Children assigned to the control group were applied 4% liposomal lidocaine topical anesthetic cream (Maxilene, RHR Pharma, LaSalle, Ontario, Canada) over the insertion site at

least 30 minutes before the needle-related procedure. The topical anesthetic cream was applied in accordance with the manufacturer's recommendation.

Randomization and allocation

The randomization sequence was generated by a biostatistician using a computer-generated random listing of the two interventions with a permuted block design and stratification by age groups (4-7 years; 8-12 years; 13-17 years). Allocation concealment was ensured by the use of sequentially numbered, sealed, opaque envelopes containing the intervention assignment which were opened once eligibility criteria were met and consent was obtained. Blinding of participants and personnel was not possible due to the nature of both interventions.

Outcomes

The primary non-inferiority outcome was the mean difference in pain scores during the needle-related procedure between groups and it was assessed immediately after the procedure using the 0-10 Color Analogue Scale (CAS) (McGrath et al., 1996).

Pre-specified secondary outcomes included: 1) the mean difference between groups for the procedural distress as assessed by the Procedure Behavior Check List (PBCL) (LeBaron & Zeltzer, 1984) and the Children's Fear Scale (CFS) (McMurtry et al., 2011), 2) the proportion of children experiencing a success of the procedure at first attempt, 3) the parents' and nurses' level of satisfaction with each intervention using tailored questionnaires, 5) the mean difference in pain scores between groups 24 hours after the needle-related procedure (memory for pain) using the Faces Pain Scale - Revised, and 4) the proportion of participants experiencing an adverse event.

The complete description of the primary and secondary outcomes, along with their associated measures instruments, is provided in the study protocol (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, Bailey, et al., 2019).

Sample Size

A sample size of 346 participants was necessary to provide the trial with 90% power to show the non-inferiority of the cold and vibrating device compared to a topical anesthetic cream at a one-sided alpha level of 0.025 with the use of a non-inferiority margin of 0.70 for the per-procedural pain intensity. The justification of the non-inferiority margin is detailed in the study protocol (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, Bailey, et al., 2019). The sample size was calculated using the G*Power software version 3.0.10.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using IBM Statistics for Macintosh Version 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). The primary outcome was analyzed by calculating the confidence interval (CI) of the mean difference in pain scores between study groups. The cold and vibrating device would be considered non-inferior to the topical anesthetic cream if the upper limit of the two-sided 95% CI ($1-2\alpha \times 100\% \text{CI}$) for the between-groups mean difference in pain scores between groups was less than the predetermined non-inferiority margin of $\Delta 0.70$. In accordance with the pre-specified statistical analysis plan, we performed both a primary intention-to-treat (ITT) analysis and a secondary per-protocol (PP) analysis, as recommended for non-inferiority trials (Mauri et al., 2017). The ITT analysis included all eligible children for whom consent had been provided. For the PP analysis, exclusion criteria were determined prospectively. Both analyses were also performed with adjustment for their respective baseline scores using analysis of covariance. A pre-specified explanatory subgroup analysis according to age groups was also performed to determine if the intervention was more effective in a specific age group.

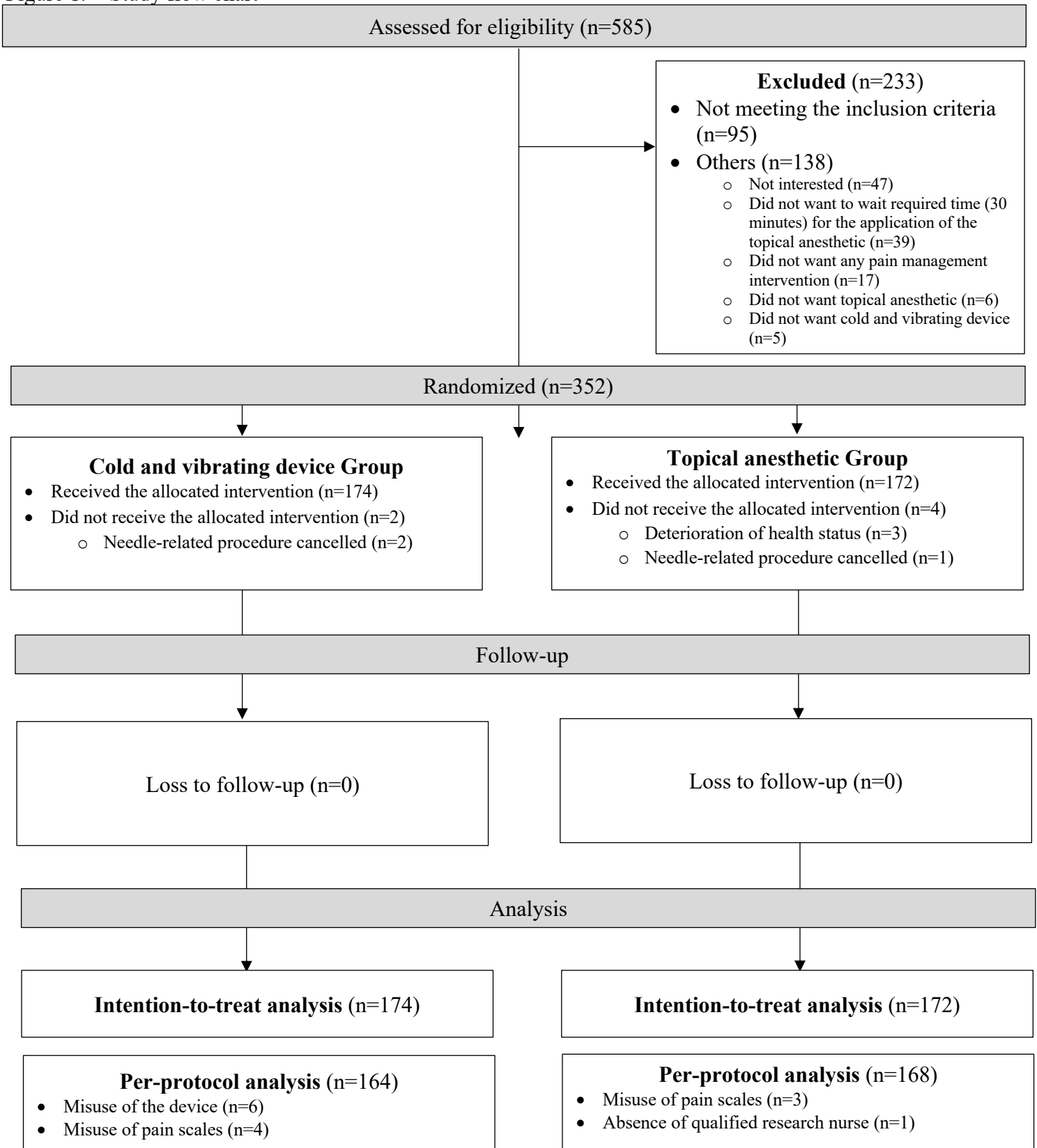
All secondary outcomes were designed to test the superiority of the cold and vibrating device over the topical anesthetic cream and were analyzed on an ITT basis. Analysis of covariance were performed for the procedural distress scores with adjustment for their respective baseline scores. The Fisher's Exact Test was used to compare the proportion of participants whose procedure succeeded at first attempt. The Mann-Whitney Test was performed to compare the mean difference on pain recall (memory) between groups. Descriptive statistics were used to report satisfaction's scores.

Results

Characteristics of participants

From April 2017 through September 2018, a total of 585 children were screened for eligibility. Of these, 233 were excluded and 352 were enrolled and randomly assigned to the intervention group (n=172), or to the control group (n=174). Among them, a total of 346 participants were included in the primary ITT analysis and 332 participants were included in the PP analysis (Figure 1, p.126).

Figure 1. – Study flow chart



The baseline sociodemographic and clinical characteristics of participants included in the ITT analysis were similar in both groups (Table 1, p. 128). The mean age of participants was 9.8 (3.9) years and a slight majority were girls (51.2%, n=177/346). A total of 73.0% (n=251/346) of needle-related procedures performed were venipunctures and 27.0% (n=93/346) were IV catheter insertions. A majority of participants (64.8%, n=223/346) had a previous experience of needle-related procedures and a total of 37.6% (n=129/346) received an analgesic in the last 4 hours such as oral acetaminophen or ibuprofen. Needle-related procedures were mainly performed at the antecubital site (75.4%, n=258/346), followed by the hands (19.9%, n=68/346), and the wrists (4.1%, n=14/346). The preferred positions adopted by children during the needle-related procedures were dorsal decubitus (50.7%, n=174/346) and sitting (36.2%, n=124/346). Baseline characteristics of the PP population are shown in Supplemental Table 1 (Annexe M).

Table 1. – Baseline sociodemographic and clinical characteristics of participants

Characteristics	Cold and vibrating device (n=172)	Topical anesthetic (n=174)	Total (n=346)
Age (year) – Mean (SD)	9.7 ± 3.9	10.0 ± 3.9	9.8 (3.9)
Sex – n (%)			
Girls	87 (50.6)	90 (51.7)	177 (51.2)
Boys	85 (49.4)	84 (48.3)	169 (48.8)
Types of needle-related procedure– n (%)			
Venipuncture	119 (69.2)	132 (75.9)	251 (73.0)
IV catheter	51 (29.7)	42 (24.1)	93 (27.0)
Previous experience(s) with needle-related procedure(s) – n (%)			
Yes	112 (65.1)	111 (63.8)	223 (64.8)
Non	59 (34.3)	62 (35.6)	121 (35.2)
Analgesia in the last 4 hours – n (%)			
Yes	66 (38.4)	63 (37.1)	129 (37.6)
No	105 (61.0)	107 (62.9)	212 (61.8)
Site of the needle-related procedure – n (%)			
Antecubital	126 (73.3)	132 (77.2)	258 (75.4)
Hand	32 (18.6)	36 (21.1)	68 (19.9)
Wrist	12 (7.0)	2 (1.2)	14 (4.1)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Position during needle-related procedure – n (%)			
Dorsal decubitus	101 (58.7)	73 (42.7)	174 (50.7)
Sitting alone	54 (31.4)	70 (40.9)	124 (36.2)
Sitting on parents	11 (6.4)	20 (11.7)	31 (9.0)
Dorsal decubitus with restraint	6 (3.5)	7 (4.1)	13 (3.8)
Other	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Non-pharmacological co-interventions – n (%)			
Yes	30 (17.4)	33 (19.3)	63 (18.4)
No	142 (82.6)	138 (80.2)	280 (81.6)
Pre-procedural pain (CAS) – Mean (SD)	2.8 (2.6)	2.7 (2.8)	2.7 (2.7)
Pre-procedural pain (FPS-R) – Mean (SD)	2.8 (2.7)	2.8 (3.0)	2.8 (2.8)
Pre-procedural distress (PBCL) – Mean (SD)	9.1 (3.4)	9.0 (2.5)	9.3 (3.0)
Pre-procedural distress (CFS) – Mean (SD)	1.7 (1.4)	1.5 (1.4)	1.6 (1.4)

CAS : Color Analogue Scale ; FPS-R : Faces Pain Scale – Revised ; PBCL : Procedure Behavioral Check List; CFS: Children’s Fear Scale

Primary outcome

In the ITT analysis, the mean per-procedural pain scores were 3.92 (3.13) for the experimental group and 3.27 (3.02) for the control group, indicating a mean difference of 0.64 (95% CI -0.01 to 1.26) between groups on the CAS scale. Therefore, the cold and vibrating device was not shown to be non-inferior to the topical anesthetic cream for decreasing per-procedural pain scores, as the upper limit of the CI was not lower than the predetermined non-inferiority margin (Δ 0.70). However, since zero was not excluded from both 95% confidence interval, the topical anesthetic cream was not considered to be statistically superior. Results of adjusted analyses for pre-procedural pain yielded similar results. In the PP analysis, mean differences in per-procedural pain scores were slightly decreased between both groups, but it also indicated that the cold and vibrating device was not non-inferior to the topical anesthetic cream (Table 2, p. 129).

Table 2. – Primary outcome analysis

Outcome	n	Cold and vibrating device Mean (SD)	n	Topical anesthetic Mean (SD)	95% CI	
					Univariate Analysis	Adjusted Analysis
Intention-to-treat analysis						
Procedural pain – CAS	168	3.92 (3.13)	171	3.27 (3.02)	0.64 (-0.01 to 1.30)	0.64 (-0.01 to 1.26)
Per-protocol analysis						
Procedural pain – CAS	161	3.83 (3.03)	166	3.29 (3.05)	0.54 (-0.12 to 1.20)	0.54 (-0.13 to 1.15)

CAS : Color Analogue Scale

Subgroups analyses by age also showed that the cold and vibrating device was not non-inferior to the topical anesthetic cream in the three age groups using the CAS scale. Mean differences between subgroups on the CAS scale were 1.03 (95% CI 0.26 to 2.88, n=114) for the 4-7 years old group, 0.64 (95% CI -0.49 to 1.40, n=131) for the 8-12 years old group and 0.15 (95% CI -0.90 to 1.00, n=91) for the 13-17 years old group (Table 3, p. 130).

Table 3. – Subgroups analysis for pain outcomes according to age groups

Outcomes	n	Cold and vibrating device Mean (SD)	n	Topical anesthetic Mean (SD)	95% CI	
					Univariate Analysis	Adjusted Analysis
4-7 years old						
Procedural pain – CAS	57	4.95 (3.92)	57	3.93 (3.44)	1.03 (-0.34 to 2.40)	1.03 (0.26 to 2.88)
8-12 years old						
Procedural pain – CAS	66	3.82 (2.63)	65	3.18 (2.74)	0.64 (-0.29 to 1.57)	0.64 (-0.49 to 1.40)
13-17 years old						
Procedural pain – CAS	46	2.79 (2.20)	45	2.64 (2.74)	0.15 (-0.87 to 1.16)	0.15 (-0.90 to 1.00)

CAS : Color Analogue Scale

Secondary outcomes

All results related to secondary outcomes are presented according to the ITT population (Table 4, p.132). Secondary outcomes for the PP population are included in Supplemental Table 2 (Annexe M).

Procedural distress. For the per-procedural distress, mean differences between groups were not statistically significant on both PBCL (mean difference: 1.41 (95% CI -0.183 to 1.97), $p=0.104$) and CFS (mean difference: 0.139 (95% CI -1.52 to 0.363), $p=0.421$) scales.

Success of the procedure at first attempt. The success of the needle-related procedure at first attempt occurred in 136 of the 172 children (79.1%) in the cold and vibration group and in 138 of the 173 children (79.8%) in the topical anesthetic cream group. The difference between both groups was not statistically significant ($p=0.489$).

Pain memory. There was no significant difference between groups in the calculated mean scores for memory for pain 24 hours after the needle-related procedure (mean difference: 0.53 (95% CI -0.49 to 1.56), $p=0.346$). Although 56% of values were missing, it can be assumed that they were missing at random and that the estimate was unbiased, as they were balanced in both groups.

Parental satisfaction. The majority of parents of both groups reported being highly satisfied with the allocated intervention (cold and vibrating device: 7.81 (2.67); topical anesthetic cream: 8.14 (2.40), and the mean difference was not statistically significant (mean difference: -0.34 (95% CI -0.89 to 0.22), p=0.257). A total of 88.2% (149/169) of parents in the cold and vibrating device group and 91.2% (156/171) of parents in the topical anesthetic cream group endorsed that they would accept the same intervention being used for their child for a subsequent needle-related procedure.

Table 4. – Secondary outcomes

Outcomes	n	Cold and vibrating device	n	Topical anesthetic	Mean differences (95%CI)	p value
Procedural distress - PBCL – Mean (SD)	171	12.77 (6.40)	170	11.35 (5.17)	1.41 (-.183 to 1.97)*	0.104
Procedural distress – CFS – Mean (SD)	168	1.71 (1.47)	171	1.56 (1.39)	0.139 (-1.52 to 0.363)*	0.421
Success of the procedure at first attempt – n (%)	172	136/172 (79.1)	173	138/173 (79.8)	-	0.489
Pain memory – FPS-R – Mean (SD)	75	3.55 (3.41)	79	3.01 (3.02)	0.53 (-0.49 to 1.56)	0.346

*Adjusted for baseline scores

PBCL : Procedure Behavioral Check List; **CFS**: Children’s Fear Scale; **FPS-R** : Faces Pain Scale – Revised

Nurses’ satisfaction. Overall, nurses reported high levels of satisfaction with both interventions for pain and distress management in children during needle-related procedures. A total of 71,6% (n=15/21) of nurses believed that the cold and vibrating device was adapted to the ED context compared to 45,5% (n=10/22) for the topical anesthetic cream. A majority of nurses (76.2%, n=16/21) would be willing to use the cold and vibrating device again to perform needle-related procedures. When they were asked to indicate their preference between both interventions, close to two-third of nurses (65.0%, n=13/20) preferred the cold and vibrating device over the topical anesthetic cream for pain management in children during needle-related

procedures. The Table 5 (p. 133) provided all the results obtained on nurses' satisfaction regarding both interventions.

Adverse events. No adverse events occurred in the cold and vibrating group and one adverse event was reported in the topical anesthetic cream group. More specifically, one participant reported redness and swelling at the insertion site the day after the needle-related procedure. However, this could be associated with the IV catheter insertion itself and not necessarily related to the topical anesthetic cream.

Table 5. – Nurses’ satisfaction regarding both interventions

Statements	Cold and vibrating device n (%)	Topical anesthetic n (%)
Number of utilizations of trial interventions during the study period		
0-5 times	11 (50.0)	4 (19.0)
5-10 times	5 (22.7)	8 (38.1)
10-15 times	1 (4.5)	2 (9.5)
> 15 times	4 (18.2)	6 (28.6)
The intervention helped children to control their pain during the procedure		
Strongly agree	1 (4.8)	4 (18.2)
Agree	16 (76.2)	12 (54.5)
Disagree	4 (19.0)	5 (27.3)
Strongly disagree	0 (0.0)	1 (4.5)
The intervention helped children to control their distress during the procedure		
Strongly agree	2 (9.5)	2 (9.1)
Agree	16 (76.2)	14 (63.6)
Disagree	3 (14.3)	5 (27.3)
Strongly disagree	0 (0.0)	1 (4.5)
The intervention helped children to cooperate during the procedure		
Strongly agree	2 (9.5)	1 (4.5)
Agree	17 (81.0)	18 (81.78)
Disagree	2 (9.5)	3 (13.6)
Strongly disagree	0 (0.0)	0 (0.0)
I would agree to reuse the intervention for subsequent procedures		
Strongly agree	7 (33.3)	8 (36.4)
Agree	9 (34.6)	8 (36.4)
Disagree	3 (14.3)	5 (22.7)
Strongly disagree	2 (9.5)	1 (4.5)
The intervention is tailored to the emergency department		
Strongly agree	8 (38.1)	3 (13.6)
Agree	7 (33.3)	7 (31.8)
Disagree	5 (23.8)	7 (31.8)
Strongly disagree	1 (4.8)	5 (22.7)
Nurses’ preference		
Cold and vibration device	13 (65.0)	
Topical anesthetic	7 (35.0)	

Discussion

In this large randomized controlled non-inferiority trial including 346 participants and comparing two interventions for pain management in children undergoing needle-related procedures in the ED, the cold and vibrating device was not shown to be non-inferior to a topical anesthetic cream. To our knowledge, this was the first completed study to test the efficacy of this device combining cold and vibration in Canada.

As the upper limit of the two-sided 95% CI was larger than the pre-determined non-inferiority margin of 0.70 for both pain scales, the cold and vibrating device is not considered to be non-inferior to a topical anesthetic cream. However, results showed that the mean differences in pain scores on the CAS was only 0.64, which is less than the pre-determined non-inferiority margin of 0.70 and less than the minimal clinically important difference established for this population (Tsze et al., 2015). Consequently, although the cold and vibrating device was not considered as non-inferior, the small mean difference in procedural pain scores between both interventions shows how these results do not exclude a role for this device in pain management for needle-related procedures in the ED for this specific sample of children. Further, considering that children are known to report pain of moderate-to-high intensity during needle-related procedures (Ortiz et al., 2012; Ortiz et al., 2009; Taddio, Ilersich, et al., 2009; Taddio et al., 2012), it is important to highlight that the cold and vibrating device was able to decrease procedural pain to a light pain intensity level (CAS=3.92). In addition, the cold and vibrating device has some features that are superior to the topical anesthetic cream for its specific use in the ED. For instance, it does not require an application time, it is also easy-to-use, reusable, non-invasive, cost effective and without observed side effects in the specific sample of this study. Considering that the topical anesthetic cream is only used by 28% of ED nurses and requires a minimal application time of 30 minutes, this intervention represents an impractical option for pain management of most needle-related procedures performed in the ED (Papa & Zempsky, 2010). Consequently, the cold and vibrating device represents an interesting alternative to optimize procedural pain control, especially when time is an issue.

Other randomized controlled trials (Baxter et al., 2011; Canbulat et al., 2015; Canbulat Sahiner et al., 2015; Inal & Kelleci, 2012, 2017; Moadad et al., 2016; Potts et al., 2017; Redfern et

al., 2017; Schreiber et al., 2016) have demonstrated the efficacy of the cold and vibrating device for needle-related pain management in children. However, as reported in a systematic review (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, & Le May, 2019), these studies showed a high risk of bias and represented a very low quality of evidence, which compromises the rigor and certainty in the results. Among these studies, two (Bourdier et al., 2019; Potts et al., 2017) have compared the efficacy of the cold and vibrating device to a topical anesthetic cream in the ED. One of these trials (Bourdier et al., 2019), involving children aged between 18 months and 6 years old, compared the efficacy of the cold and vibrating device to anesthetic lidocaine/prilocaine patch for pain management during IV catheter insertions. Results demonstrated that the cold and vibrating device was not more efficacious than a topical anesthetic cream with observed mean pain scores of 8.5 (2.6) and 7.2 (2.4) ($p < 0.001$), respectively, using the Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) scale. The reported pain scores in both groups were considerably higher than those obtained in our current study and this could be explained by the difference in the characteristics of the selected sample and by the use of an observational pain scale rather than a self-reported pain scale. The second trial (Potts et al., 2017) demonstrated the non-inferiority of the cold and vibrating device over 4% topical lidocaine cream for pain and distress management during needle-related procedures. However, in addition to the high risk of bias reported in the systematic review, this study presents some limitations concerning the trial design, reducing the degree of confidence in the results. Firstly, the choice of the non-inferiority margin was not justified adequately and was too large, which could have introduced a greater risk of mistakenly concluding a truly inferior intervention as non-inferior (Piaggio et al., 2012). The authors used a non-inferiority margin of one face on the FPS-R, which is equivalent to two points on a 0 to 10 scale. However, as the smallest real difference that represents true change in FPS-R scale is established at one face (Le May et al., 2018), they should have used a smaller non-inferiority margin. As stated by Mauri et D'Agostino (2017), the non-inferiority margin cannot be greater than the smallest effect size. Secondly, they demonstrated the non-inferiority of the primary outcome using a CI of 90% two-sided CI instead of the recommended 95% two-sided CI (Mauri & D'Agostino, 2017). Lastly, they did not perform the analyses according to both ITT and PP principles.

Interestingly, our subgroup analyses according to age did not demonstrate the non-inferiority of the cold and vibrating device over the topical anesthetic cream for needle-related procedures for any of the age groups. It would have been expected to observe some differences among the age groups as older children have a better understanding of pain scales and younger children could have had difficulty to reliably self-report their pain due to lack of experience with measurement and estimation, resulting in higher and non-representative pain scores (Chambers & Johnston, 2002; von Baeyer, Forsyth, Stanford, Watson, & Chambers, 2009). In addition, it is demonstrated that younger children have difficulty distinguishing between simultaneous emotions, such as pain and fear/distress (von Baeyer, Forsyth, et al., 2009). However, the subgroups analysis was exploratory and did not have the required power to highlight the real differences between age groups. To date, we are the first study to have explored the efficacy of this device for specific age group populations.

In addition, our results showed that nurses clearly have a preference for the cold and vibrating device over the topical anesthetic cream used in this study. They also reported that it was more tailored and adapted to the ED setting, which represents a good indicator of its possible implementation and use in daily practice. As nurses are playing a critical role in the pain management process, it is important to provide them with tools and interventions that are adapted to their clinical context.

Our study has several limitations that must be acknowledged. First, blinding of participants and personnel was not possible considering the nature of both interventions. The lack of blinding could have influenced the behavior and responses of children to subjective outcomes. To minimize the performance bias, we used an active comparator in order to favor similar expectation ratings from participants in both groups. Second, the choice of the non-inferiority margin of 0.70 may have been too small and it may explain the inconclusive results (Mauri & D'Agostino, 2017).

Conclusion

In this non-inferiority trial, we found that the device combining cold and vibration was not non-inferior to a topical anesthetic cream for pain management in children undergoing needle-related

procedures. This trial demonstrated that the device has the potential to control pain and distress experienced by children during needle-related procedures and to improve nurses' pain management practices in the ED setting. As the device was highly appreciated by nurses, it has a strong potential to be implemented and use in their daily routine practice. Finally, most of the available interventions for pain management in children undergoing needle-related procedures require specific training or preparation time, which are barriers to their utilization and implementation in the ED. Although the cold and vibrating device was not non-inferior to topical anesthetic cream for pain control during needle-related procedures, it may still be an interesting intervention in pediatric ED settings.

Chapitre 5. Discussion

Cette thèse avait pour objectif de déterminer si un dispositif combinant le froid et la vibration était considéré comme étant non-inférieur à un anesthésique topique pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence. Ce chapitre de discussion est le fruit d'une réflexion complémentaire aux chapitres précédents et met en évidence les principaux résultats obtenus en lien avec leurs différentes contributions et implications. Dans un premier temps, les contributions empiriques, incluant les résultats et les risques de biais relatifs aux résultats, seront discutées. Ensuite, des pistes de réflexion seront émises quant à certaines considérations méthodologiques et quant aux différentes implications potentielles pour la pratique clinique et la formation. Enfin, pour clore ce chapitre, des recommandations seront formulées en ce qui concerne les futures pistes pour la recherche.

5.1 Contributions empiriques

Cette section consiste en une présentation des principales contributions empiriques de l'étude et comprend une discussion des principaux résultats de recherche ainsi qu'une évaluation des risques de biais relatifs aux résultats. Il s'agit d'une analyse complémentaire à l'article de résultats présenté au chapitre précédent.

5.1.1 Principaux résultats issus de l'étude

Les résultats de cette étude n'ont pas permis de confirmer l'hypothèse de recherche principale concernant la non-infériorité du dispositif Buzzy face à un anesthésique topique pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. En effet, étant donné que la borne supérieure de l'intervalle de confiance pour la différence moyenne de douleur entre les deux groupes s'est avérée être supérieure à la marge de non-infériorité pré-établie, le dispositif Buzzy n'est pas considéré comme étant non-inférieur à un anesthésique topique. Par contre, la

différence au niveau des moyennes de douleur entre les deux groupes n'était que de seulement 0.64 sur la CAS. Ce résultat s'avère être inférieur à la différence minimale cliniquement importante qui est établie à 1.0/10 pour la CAS (Tsze et al., 2015). Ceci étant dit, bien que la non-infériorité n'ait pas été démontrée d'un point de vue statistique, il est important de mettre en évidence que la différence moyenne de douleur entre les deux groupes n'est pas suffisamment importante pour être considérée comme étant significative sur le plan clinique. Donc, selon une perspective clinique, le dispositif Buzzy n'est pas considéré comme étant moins efficace que l'anesthésique topique pour le soulagement de la douleur procédurale des enfants ayant été recrutés dans le cadre de cette étude. Ensuite, il est important de rappeler que les procédures impliquant des aiguilles sont reconnues pour générer une intensité de douleur de modérée à sévère (Birnie, Chambers, et al., 2014; Cummings et al., 1996; Ortiz et al., 2012; Ortiz et al., 2009; Taddio & McMurtry, 2015). En effet, une des principales contributions empiriques de cette étude réside dans le fait que le dispositif Buzzy a permis de réduire les niveaux de douleur à une intensité légère, soit 3.92 sur l'échelle CAS. Cette contribution est non-négligeable considérant les nombreuses conséquences pouvant être à l'origine d'une douleur non-soulagée. Ainsi, malgré le fait que le dispositif Buzzy n'est pas considéré comme étant non-inférieur aux anesthésiques topiques sur le plan statistique, il représente une intervention de gestion de la douleur non-pharmacologique prometteuse et ayant un potentiel intéressant en vue d'améliorer la pratique infirmière.

De plus, des analyses de sous-groupes exploratoires ont été effectuées afin de déterminer si la non-infériorité du dispositif Buzzy pouvait être démontrée auprès d'un groupe d'âge spécifique. Les résultats se sont avérés non concluant et la non-infériorité n'a pas pu être démontrée dans aucun des groupes d'âge à l'étude. Toutefois, il est intéressant de souligner que la différence moyenne d'intensité de la douleur entre les deux interventions s'est avérée beaucoup plus petite chez les enfants âgés entre 12-17 ans (0.15) que chez les enfants âgés entre 4-7 ans (1.03). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les enfants plus âgés possèdent une meilleure compréhension du concept de douleur et sont plus aptes à comprendre l'utilisation des échelles de mesure (Chambers & Johnston, 2002; von Baeyer, Forsyth, et al., 2009). De plus, les enfants plus jeunes n'ont pas toujours acquis les notions d'auto-évaluation de la douleur, de proportions et d'estimation, ils ont tendance à rapporter des niveaux d'intensité de douleur plus

élevés. Enfin, il est important de mentionner que ces analyses de sous-groupes ont été menées seulement à titre exploratoire et ne possédaient pas la puissance nécessaire pour confirmer avec certitude les résultats obtenus.

Des conclusions intéressantes peuvent également être tirées des résultats issus des hypothèses secondaires. Dans un premier temps, en ce qui concerne la détresse procédurale, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée entre les deux groupes et ce, pour les deux échelles de mesure utilisées. Les résultats sur la détresse étant similaires dans les deux groupes, il est possible de conclure qu'aucune des deux interventions n'est considérée comme étant plus efficace que l'autre pour diminuer les niveaux de détresse lors de procédures impliquant des aiguilles. En ce qui concerne la mémoire de la douleur 24 heures après la procédure, bien que le souvenir de la douleur ait été légèrement plus élevé pour les participants du groupe avec le dispositif Buzzy que pour ceux ayant reçu l'anesthésique topique, la différence n'est pas considérée comme étant significative. De plus, il est important de mentionner que 56% des données étaient manquantes pour l'évaluation de cette variable, car la plupart des parents n'ont pas retourné nos appels, messages textes ou courriel, et ce, malgré plusieurs tentatives de contact. Toutefois, il est possible d'assumer que ces données étaient manquantes de façon aléatoire puisque le nombre s'avèrent être similaire dans chacun des groupes. Toutefois, il est intéressant de noter les faibles différences de moyennes entre l'intensité de la douleur pendant la procédure et la mémoire de la douleur 24 heures après la procédure, ce qui permet de mettre en évidence l'importance du phénomène de mémoire de la douleur pour ces types de procédures. En effet, tel que démontré par le cadre conceptuel de Young (2005) et par les différents travaux portant sur le phénomène de la mémoire de la douleur (Noel, Chambers, McGrath, et al., 2012; Noel, Chambers, Petter, et al., 2012; Noel et al., 2010; Noel et al., 2017), les niveaux de douleur et de détresse ressentis pendant une procédure douloureuse sont directement liés à des effets à long terme, d'où l'importance de prodiguer un soulagement adéquat. Il a d'ailleurs été démontré que la mémoire de la douleur des enfants était un meilleur prédicteur de la réponse à la douleur lors de procédures subséquentes que l'intensité de la douleur ressentie initialement pendant la procédure (Noel, Chambers, McGrath, et al., 2012; Noel, Chambers, Petter, et al., 2012; Noel et al., 2010). Heureusement, les deux interventions à l'étude ont permis de maintenir des niveaux de douleur légers pour la mémoire

de la douleur, ce qui va probablement permettre de minimiser les possibles conséquences à long terme (Noel, Chambers, McGrath, et al., 2012). De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée quant au succès de la procédure au premier essai, suggérant que le taux de succès de la procédure au premier essai n'est pas plus important lors de l'utilisation du dispositif Buzzy que d'un anesthésique topique. Enfin, il est important de noter qu'aucun effet secondaire n'a été rapporté en lien avec l'utilisation du dispositif Buzzy, ce qui permet de conclure qu'il s'agit d'une intervention non-pharmacologique sécuritaire. Toutefois, il est important de mentionner que l'absence d'effet secondaire est seulement attribuable à l'échantillon spécifique de cette étude et ne peut être généralisé.

Par la suite, les résultats de cette étude ont également permis de mettre en lumière le niveau de satisfaction des infirmières quant à l'utilisation du dispositif Buzzy. En effet, la majorité d'entre elles ont affirmé que l'utilisation du dispositif Buzzy avait permis à l'enfant de contrôler sa douleur et sa détresse durant la procédure impliquant des aiguilles. La plupart des infirmières ont également mentionné que le dispositif Buzzy était une intervention adaptée aux services d'urgence. De plus, les infirmières ont signalé avoir une préférence pour le dispositif Buzzy par rapport à l'anesthésique topique. Ces résultats laissent suggérer que le dispositif Buzzy est une intervention de soulagement de la douleur prometteuse ayant un fort potentiel d'être utilisé en pratique clinique s'il était implanté.

5.1.2 Risques de biais relatifs aux résultats

Les risques de biais relatifs aux résultats ont été évalués à l'aide de la version révisée du *Cochrane Risk-of-Bias tool for randomized trials* (Higgins, Savovic, Page, Elbers, & Sterne, 2019), généralement connue sous le RoB 2. Le RoB 2 est structuré en fonction de cinq domaines de biais, soit le risque de biais dû au processus de randomisation, le risque de biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues, le risque de biais dû aux données manquantes, le risque de biais dû à la mesure des variables et le risque de biais dû à l'inclusion et à la notification sélective des résultats (Higgins et al., 2019). Pour chaque domaine, cet outil a élaboré une série de questions de signalement afin de mettre en lumière différents aspects de l'étude qui peuvent être associés au risque de biais en question. Les réponses à chacune de ces

questions sont interprétées selon un algorithme afin de déterminer un jugement quant au risque de biais pour chacun des cinq domaines (Higgins et al., 2019). La version détaillée du RoB 2 se trouve en Annexe N.

Domaine 1 : Risque de biais dû au processus de randomisation

Lorsqu'il est mené adéquatement, le processus de randomisation tend à atténuer les variations individuelles pour l'ensemble des variables confondantes possibles et est la méthode de contrôle la plus efficace pour l'obtention de groupes comparables et équivalents (Friedman, DeMets, & Furberg, 2010; Schulz & Grimes, 2006).

Dans le cadre de la présente étude, la séquence de randomisation aléatoire ainsi que l'assignation secrète des interventions ont été générées et prises en charge par un biostatisticien indépendant de l'Unité de Recherche Clinique Appliquée (URCA) du CHU Sainte-Justine. La séquence de randomisation a été générée de manière informatisée et aléatoire en fonction de deux types de randomisation, soit la randomisation par blocs aléatoires et la randomisation par strates d'âge. D'une part, la randomisation par blocs aléatoires a permis d'assurer que le ratio désiré dans chacun des groupes à l'étude a été atteint et équilibré (Friedman et al., 2010; Schulz & Grimes, 2002). D'autre part, la randomisation par strates d'âges a permis d'assurer une représentation similaire des participants pour chacune des strates d'âges (Friedman et al., 2010; Higgins et al., 2019). Ces deux méthodes de randomisation ont permis de diminuer le risque de biais de sélection (Boutron et al., 2008; Delgado-Rodriguez & Llorca, 2004). L'assignation secrète des interventions a été assurée par l'utilisation d'enveloppes scellées, opaques et séquentiellement numérotées, ce qui a permis d'empêcher que la séquence d'assignation des interventions ne soit préalablement divulguée (Dettori, 2010). La séquence de randomisation aléatoire ainsi que l'assignation secrète ont permis d'assurer que les deux groupes à l'étude étaient comparables en termes de caractéristiques sociodémographiques et cliniques ainsi qu'au niveau du nombre de participants (Dettori, 2010).

De plus, le modèle conceptuel de Young (Young, 2005) a permis d'identifier les différents facteurs présents avant, pendant et après la procédure impliquant des aiguilles et pouvant potentiellement avoir un effet sur l'efficacité des interventions mises à l'épreuve. Parmi

celles-ci, notons la douleur et la détresse pré-procédurale, l'expérience(s) antérieure(s) de procédures impliquant des aiguilles, le recours à une analgésie au cours des 4 dernières heures, le site de la procédure, la position de l'enfant durant la procédure ainsi que le recours à des co-interventions non-pharmacologiques. L'ensemble de ces variables confondantes potentielles ont été documentées par les infirmières de recherche et la répartition aléatoire a permis d'assurer qu'elles étaient comparables entre les deux groupes à l'étude. Ainsi, les possibilités qu'une de ces variables confondantes ait pu influencer les résultats obtenus s'avèrent être minimales.

Ces informations permettent de conclure que la probabilité qu'un biais soit associé au processus de randomisation est considérée comme étant faible.

Domaine 2 : Risque de biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues

Ce domaine, plus communément appelé biais de performance, fait référence aux différences systématiques, autres que celles associées à l'intervention assignée, dans les soins prodigués aux participants des différents groupes à l'étude (Higgins et al., 2019). Ces déviations peuvent inclure l'administration d'interventions additionnelles qui sont incohérentes avec le protocole, la non-observance des participants à l'intervention assignée, et l'incapacité à implanter l'intervention tel que prévu au protocole (Higgins et al., 2019). À cet effet, il a été démontré qu'un biais de performance pouvait être associé à une surestimation moyenne de 9% de l'effet de l'intervention (Pildal et al., 2007). Un biais de performance peut être induit, entre autres, par un manque d'attente des participants assignés au groupe contrôle ou aux comportements différentiels dans les différents groupes, communément appelé l'effet Hawthorne (McCambridge, Witton, & Elbourne, 2014). Les professionnels de la santé peuvent aussi avoir tendance à traiter les participants différemment en fonction du groupe auquel ils ont été assignés (McCambridge et al., 2014; Polit & Beck, 2012).

Considérant la nature des deux interventions mises à l'épreuve, il était impossible de maintenir à l'aveugle les participants et le personnel de l'assignation des interventions. Toutefois, dans le cadre de cette étude, la possibilité d'un biais de performance se voit réduite considérant que l'intervention du groupe contrôle était une intervention active ayant été

démontrée comme étant efficace, ce qui a permis de diminuer l'effet Hawthorne (McCambridge et al., 2014).

Toutefois, certains éléments pourraient avoir été à l'origine d'un biais de performance, tels que la modification des soins usuels procurés par les infirmières et les préposés aux bénéficiaires. Même si l'intervention avait pour objectif d'améliorer les pratiques de gestion de la douleur procédurale chez les infirmières, l'utilisation et l'intégration d'une nouvelle intervention a pratiquement toujours un impact chez les autres professionnels de la santé travaillant en étroite collaboration avec celles-ci. Dans le milieu où l'étude a été menée, la ligne de conduite mise en place lors de procédures impliquant des aiguilles nécessite que l'enfant soit installé en décubitus dorsal sur une civière et que son bras soit immobilisé d'une manière bien précise par un préposé aux bénéficiaires. Toutefois, la technique employée par les préposés aux bénéficiaires implique une immobilisation de l'articulation du coude ou du bras, tout dépendant du site de la procédure. L'emplacement des mains du préposé aux bénéficiaires correspond exactement à l'emplacement où le dispositif Buzzy se doit d'être installé. Ainsi, pour que le dispositif Buzzy puisse être utilisé de manière optimale, les préposés aux bénéficiaires ont dû modifier leur manière d'immobiliser l'articulation. Ainsi, un mécontentement a été exprimé par certains préposés aux bénéficiaires et infirmières de l'unité de soins et certains ont verbalisé leurs sentiments auprès de certains participants à l'étude. L'attitude et la réticence aux changements de certains préposés aux bénéficiaires pourraient avoir augmenté le niveau de détresse de certains enfants et ainsi diminuer le niveau de satisfaction de certains parents. Toutefois, une rencontre a été effectuée avec le personnel concerné et la situation s'est rapidement améliorée par la suite. Cette réaction de la part des préposés aux bénéficiaires était inattendue et nous a permis de constater qu'il est bien important de prendre en considération chacun des professionnels de la santé pouvant potentiellement jouer un rôle lorsqu'on développe et met en place une nouvelle intervention qui risque de modifier la routine de soins, et ce, même dans un contexte de recherche clinique.

De plus, les données ont été analysées de manière appropriée selon les principes en intention de traiter (Fergusson, Aaron, Guyatt, & Hebert, 2002; Menerit, 2012) et per-protocole

afin de respecter les standards établis et recommandés pour les essais cliniques de non-infériorité (Piaggio et al., 2012).

Enfin, à la lumière de ces informations, certaines préoccupations peuvent être soulevées quant à la possibilité d'un risque de biais dû aux déviations reliées à l'administration des interventions prévues.

Domaine 3 : Risque de biais dû aux données manquantes

Les données manquantes peuvent être à l'origine d'une estimation biaisée des effets des interventions (National Research Council, 2010). Ce domaine inclut les biais reliés aux données manquantes, mais également les biais reliés à l'utilisation de méthodes d'imputations des données manquantes (Higgins et al., 2019).

Considérant le court délai entre le recrutement, le début et la fin de l'intervention, aucune perte au suivi n'a été enregistrée en ce qui concerne l'évaluation de la variable principale. Au total, seulement deux participants dans le groupe expérimental et quatre participants dans le groupe contrôle n'ont pas reçu l'intervention assignée puisqu'ils n'étaient plus éligibles à l'étude. De manière plus spécifique, trois participants n'ont pas pu recevoir l'intervention assignée puisque la procédure impliquant des aiguilles a été annulée et trois participants ont été exclus puisque leur état de santé s'était détérioré. Selon le National Research Council (2010), les données manquantes associées à des participants ne satisfaisant plus les critères d'inclusion à l'étude sont considérées comme étant justifiables.

Considérant que plus de 95% des données étaient disponibles pour l'analyse de la variable principale, l'occurrence d'un biais relatif aux données manquantes est établie comme étant faible.

Domaine 4 : Risque de biais dû à la mesure des variables

Ce domaine fait référence aux risques de biais associés aux erreurs de mesures et dépend de cinq considérations : l'utilisation d'instruments de mesure appropriés, les différences entre les

groupes quant aux méthodes utilisées pour collecter les données, les personnes responsables de collecter les données, la mise à l'aveugle des personnes responsables de collecter les données ainsi que l'influence potentielle de l'intervention assignée sur la collecte des données (Higgins et al., 2019).

Dans un premier temps, les instruments de mesure utilisés possèdent tous des propriétés psychométriques adéquates qui permettent de conclure à leur validité et fiabilité et ils ont tous été recommandés par le PedIMPACT (McGrath et al., 2008; von Baeyer, 2013), un groupe d'experts ayant émis des recommandations pour les essais cliniques portant sur la douleur pédiatrique.

Toutefois, les données n'ont pas toujours été collectées par la même infirmière de recherche, ce qui pourrait avoir induit une variabilité dans la manière de collecter les données et pourrait avoir créé des différences entre les groupes. À cet effet, dans le cadre des analyses per-protocoles, il est important de mentionner que des participants ont dû être exclus des analyses en raison d'une mauvaise utilisation des différentes échelles de mesure de la part d'une des infirmières de recherche. Heureusement, cette situation ne concernait que sept participants. De plus, cinq autres participants ont été exclus des analyses per-protocoles en raison d'une installation et/ou utilisation inappropriée du dispositif Buzzy par l'une des infirmières de recherche.

De plus, la nature des deux interventions n'a pas permis de maintenir les infirmières de recherche et les participants à l'aveugle de l'assignation des interventions, ce qui a nécessairement introduit un biais. La variable principale, soit le niveau d'intensité de la douleur, a été évaluée de manière auto-évaluée par les participants et les variables secondaires ont été évaluées de manière hétéro-évaluées par les infirmières de recherche. Il aurait toutefois été possible de maintenir l'aveugle si l'on avait procédé à l'enregistrement vidéo de la procédure et effectué la collecte des données a posteriori à l'aide d'échelles observationnelles. Par contre, il a été décidé de favoriser l'auto-évaluation de la douleur considérant qu'il s'agit de la méthode la plus fiable et recommandée pour la population qui était à l'étude (Tomlinson, von Baeyer, Stinson, & Sung, 2010; Tsze et al., 2013; von Baeyer, 2009b). Nonobstant, considérant que c'est

le participant lui-même qui en faisait l'évaluation et non l'infirmière de recherche, le risque biais se voit minimiser.

En résumé, l'évaluation des différentes variables pourrait potentiellement avoir été influencée par l'absence de mise à l'aveugle des participants et des infirmières de recherche quant à l'intervention administrée. À la lumière de ces informations, il est possible de conclure que certaines préoccupations peuvent être soulevées quant au risque de biais relié à la mesure des variables.

Domaine 5 : Risque de biais dû à l'inclusion et à la notification sélective des résultats

Ce domaine concerne le risque de biais pouvant survenir lorsque les résultats sont présentés et rapportés en fonction de la nature et de l'orientation des résultats obtenus et souhaités (Higgins et al., 2019).

Nous considérons avoir entrepris l'ensemble des mesures nécessaires pour réduire l'occurrence d'un tel biais. En effet, l'étude a préalablement été enregistrée dans un registre public reconnu et facilement accessible par internet (Clinicaltrials.gov) et le protocole de recherche a été publié dans le journal *BMJ Open*. Ceci permet de vérifier que l'ensemble des variables pré-spécifiées ont été rapportées et qu'aucun changement n'a été apporté au plan d'analyses initial.

L'ensemble de ces mesures permet de déterminer que le risque de biais à l'inclusion et à la notification sélective des résultats est faible.

Risque de biais général de l'étude

Dans la présente étude, le risque de biais de trois domaines a été jugé comme étant faible (Domaine 1, Domaine 3, Domaine 5) et le risque de biais de deux domaines a été jugé comme préoccupant (Domaine 2, Domaine 4). Selon l'interprétation du RoB 2 (Higgins et al., 2019), une étude soulève des préoccupations lorsqu'au moins un des domaines est jugé comme étant préoccupant. Ces préoccupations émanent principalement du fait qu'il n'a pas été possible de

maintenir les participants et les infirmières de recherche à l'aveugle de l'assignation des interventions.

5.2. Considérations méthodologiques

Cette section de la discussion porte sur les différentes considérations méthodologiques liées à la réalisation de l'étude, telles que la pertinence du devis de recherche et les différents défis liés au choix de la marge de non-infériorité et des échelles de mesure utilisées.

5.2.1. Pertinence du devis de recherche

Le soulagement de la douleur s'inscrit dans une longue tradition de la discipline et de la pratique infirmière, et ce, principalement en raison du rôle privilégié qu'ont les infirmières dans son évaluation et son traitement (Donaldson, 2000). D'ailleurs, le soulagement de la douleur procédurale chez les enfants semble être l'un des phénomènes étant victime de l'écart entre la théorie et la pratique dans le domaine des sciences infirmières. En effet, bien que l'intérêt pour la douleur procédurale pédiatrique ait considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies, celle-ci demeure sous-évaluée et sous-traitée (Birnie, Chambers, et al., 2014; Birnie et al., 2018; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; Stinson et al., 2008). Bien qu'il existe un corpus important d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques ayant été démontrées comme étant efficaces pour la gestion de la douleur procédurale des enfants, celles-ci semblent toutefois sous-utilisées (Ali, Chambers, Johnson, Newton, et al., 2014; Bhargava & Young, 2007; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; Cramton & Gruchala, 2012; Stevens et al., 2014; Stinson et al., 2008). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la nature de ces interventions ne semble pas avoir pris en considération le contexte et les barrières avec lesquels les infirmières doivent composer dans leur pratique quotidienne (Cramton & Gruchala, 2012; MacLean, Obispo, & Young, 2007a; Mularoni et al., 2009; Pretorius et al., 2015). En effet, Stinson et al. (2008) soulignent que, malgré les efforts soutenus de la communauté scientifique, les évidences produites ne semblent pas toujours applicables à la pratique clinique, et par voie de conséquence, les enfants persistent à éprouver des niveaux de douleur préoccupants. Ainsi, il est primordial

de modifier notre manière de concevoir nos devis de recherche afin de répondre davantage aux problématiques de la pratique clinique.

À cet effet, l'essai clinique randomisé de non-infériorité a été le devis de recherche privilégié dans le cadre de cette étude. Ces essais cliniques ont pour objectif de démontrer qu'une intervention n'est pas inférieure, en terme de variable principale, que l'intervention ayant été démontrée comme étant la plus efficace (Piaggio et al., 2012). Ce type de devis est particulièrement d'intérêt lorsqu'une intervention semble présenter certains avantages par rapport à l'intervention de référence (Piaggio et al., 2012). Ainsi, ce choix de devis de recherche s'est appuyé sur le fait que le dispositif Buzzy semblait être une intervention moins invasive, plus rapide et plus facile d'utilisation que l'intervention de référence, soit les anesthésiques topiques. Ces différents avantages se doivent d'être pris en considération dans la mise en place et lors de l'implantation d'une intervention. Le choix d'un essai clinique de non-infériorité s'est donc avéré judicieux et a permis de concevoir la présente étude avec un souci de répondre à une problématique clinique et d'améliorer les pratiques de gestion de la douleur. Les essais cliniques de non-infériorité sont pertinents au développement des connaissances en sciences infirmières puisqu'ils font en sorte que la recherche soit au service de la pratique plutôt que le contraire, ce qui semble être une occasion de réduire l'écart présent entre les connaissances produites et la pratique infirmière quant au soulagement de la douleur chez les enfants. La présente recherche a permis de mettre en évidence le besoin d'aller au-delà des essais cliniques traditionnels et d'oser mener des études mettant de l'avant des essais cliniques davantage novateurs et ayant un souci de transfert des connaissances.

5.2.2. Choix de la marge de non-infériorité

Afin de déterminer la marge de non-infériorité, un sondage électronique a été envoyé à différents médecins œuvrant dans un service d'urgence pédiatrique du Québec et de l'Ontario. Le sondage présentait le scénario suivant: *“You are seeing a four-year old female requiring an IV catheter for drug delivery. You are considering two interventions for pain management during the needle-related procedure: a topical anesthetic application (liposomal lidocaine 4% cream) or the Buzzy device. You need to assume that both of these interventions have the potential for*

reducing needle-related pain.” À la lumière de cette mise en situation, les répondants devaient se positionner face à la question suivante : *“What is the greatest difference in mean pain reduction, on a numerical scale from 0 to 10, between the topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) and the Buzzy device you are willing to accept to routinely adopt the use of the Buzzy device over the topical anesthetic (liposomal lidocaine 4% cream) for needle-related procedures?”* Les répondants devaient choisir une différence moyenne de douleur variant entre 0,1 et 1,gv5 avec des intervalles de 0,1. La réponse moyenne obtenue a été 0,70 (n=34) et c’est par conséquent cette valeur qui a été utilisée à titre de marge de non-infériorité.

Différents facteurs viennent remettre en question la validité et l’exactitude du choix de la marge de non-infériorité. Dans un premier temps, seulement 34 médecins ont répondu au sondage électronique et ce faible taux de participation évoque la possibilité que la marge de non-infériorité choisie ne représente pas l’opinion de l’ensemble de médecins pratiquant dans les urgences pédiatriques du Québec et de l’Ontario. Deuxièmement, la majorité des répondants provenaient du service d’urgence où l’étude a été complétée et où l’application d’un anesthésique topique est l’intervention standard favorisée par les médecins pour les procédures impliquant des aiguilles, quoique très peu utilisée par les infirmières de cette urgence. Ceci pourrait donc avoir influencé les répondants à favoriser l’anesthésique topique au détriment du dispositif Buzzy. Troisièmement, la majorité des répondants étaient francophones et le scénario et la question ont été formulés en anglais. Ainsi, il est possible qu’une barrière de langage soit à l’origine d’une mauvaise compréhension ou interprétation de certains termes. Ainsi, la marge de non-infériorité pourrait possiblement avoir été établie comme étant trop petite, ce qui pourrait expliquer les résultats obtenus. À cet effet, l’obtention d’un plus grand nombre de répondants provenant de différents services d’urgence ainsi que la présentation du scénario en français et en anglais auraient probablement permis d’obtenir une marge de non-infériorité plus représentative. Mauri et D’Agostino (2017) mentionnent également que la marge de non-infériorité ne devrait pas être déterminée en se basant uniquement sur les attentes des médecins. Ils suggèrent plutôt de considérer un équilibre entre la marge de non-infériorité et les bénéfices attendus, en sondant, par exemple, les infirmières, les patients et la population (Mauri & D’Agostino, 2017).

5.2.3. Échelles d'auto-évaluation de la douleur

L'auto-évaluation de la douleur, lorsque possible, est considérée comme étant la source principale d'évaluation de la douleur chez les enfants de quatre ans et plus (von Baeyer, 2013). Toutefois, les professionnels de la santé ont moins confiance en la capacité des enfants d'âge préscolaires à effectuer une auto-évaluation de leur douleur que celles des enfants plus âgés (von Baeyer et al., 2017). Ainsi, il est souvent difficile d'interpréter les scores de douleur obtenus de manière auto-rapportée chez cette population. Par conséquent, la méthode d'auto-évaluation de la douleur est très peu souvent utilisée auprès des jeunes enfants et la douleur est souvent déterminée en fonction du jugement des parents ou des professionnels de la santé (von Baeyer et al., 2017).

De plus, l'âge pré-scolaire est une période de croissance cognitive rapide en ce qui concerne les habiletés nécessaires pour faire une auto-évaluation de la douleur adéquate. Ces habiletés incluent, entre autres, l'apprentissage du vocabulaire relié à la douleur, la reconnaissance des symboles, la notion d'estimation et d'appariement et la reconnaissance des expressions faciales (Besenski, Forsyth, & von Baeyer, 2007; Chan & von Baeyer, 2016). Certains biais cognitifs, tels que la tendance à choisir les premiers et derniers items d'une échelle, se retrouvent principalement chez les enfants âgés de 3 ans, chez la moitié des enfants âgés de 4 ans et rarement chez les enfants âgés de 5 ans (von Baeyer, Forsyth, et al., 2009). La majorité des enfants de 4 ans aurait la capacité de classifier la douleur selon quatre niveaux de douleur, soit « aucune », « un peu », « moyen », ou « beaucoup » (Ruskin et al., 2011). Par conséquent, à cet âge, les enfants ont tendance à utiliser des stratégies non-pertinentes pour répondre aux questions des professionnels de la santé (von Baeyer, Forsyth, et al., 2009). Par exemple, plus du tiers des enfants de cet âge vont traiter les échelles de la douleur de manière dichotomique au lieu de graduelle en choisissant le premier ou le dernier item de l'échelle (von Baeyer, Forsyth, et al., 2009). Une revue systématique portant sur les échelles d'auto-évaluation de la douleur utilisés chez les enfants âgés entre 3 et 4 ans est arrivée à la conclusion que plusieurs enfants âgés de 4 ans ont la capacité de faire une auto-évaluation de leur douleur, si l'on prend le soin d'utiliser un vocabulaire familier et de fournir des explications claires de

l'échelle utilisée (von Baeyer et al., 2017). Ainsi, les auteurs recommandent de poursuivre l'utilisation d'échelle d'auto-évaluation chez les enfants tout en valorisant leur expérience subjective de douleur et en reconnaissant que leur développement cognitif et social peut limiter la validité de leur auto-évaluation (von Baeyer et al., 2017).

À la lumière des dernières évidences, l'auto-évaluation s'avérait être la méthode d'évaluation de la douleur à privilégier dans le cadre de notre étude incluant des participants âgés entre 4 et 17 ans. Cependant, il est possible qu'un biais de réponse ait été introduit chez les plus jeunes enfants, principalement ceux âgés entre 4 et 5 ans. Toutefois, la randomisation par strates d'âge a permis d'assurer que les enfants en question soient répartis de manière équivalente dans chacun des groupes à l'étude. Donc, il est possible d'assumer que le biais de réponse ait été le même dans chacun des groupes, limitant ainsi l'impact sur les résultats de l'étude.

5.3. Implications pour la pratique et la formation

Cette section met en lumière une réflexion sur les possibles implications des résultats de l'étude quant à la pratique clinique et à la formation infirmière.

5.3.1. Implications pour la pratique clinique

La discipline infirmière est une discipline professionnelle à travers laquelle le développement des connaissances est fréquemment abordé d'un angle visant l'avancement et l'amélioration de la pratique clinique (Conn, 2005; Litchfield & Jonsdottir, 2008; Risjord, 2010). À cet effet, Reed et Lawrence (2008) font référence au savoir infirmier comme étant l'ensemble des « [...] connaissances considérées comme étant utiles et significatives pour les infirmières et les patients et qui permettent de faciliter la compréhension des processus de la santé humaine » [traduction libre] (p.423). Ainsi, depuis quelques années, le lien entre la recherche et la pratique infirmière s'est raffiné et a permis de conceptualiser la recherche comme étant au service de la pratique, plutôt que l'inverse (Doane & Varcoe, 2005; Pepin, Ducharme, & Kérouac, 2010). La principale

contribution doctorale de cette thèse réside dans la mise à l'épreuve d'une intervention de gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles étant adaptée aux spécificités contextuelles des services d'urgence. Bien que cette étude n'ait pas permis de démontrer la non-infériorité du dispositif Buzzy par rapport aux anesthésiques topiques, il est possible d'émettre des recommandations et de proposer certains changements pouvant améliorer la pratique clinique. D'ailleurs, une étude (Papa & Zempsky, 2010) a démontré qu'une amélioration de la gestion de la douleur pédiatrique en lien avec l'insertion de cathéters IV pourrait être associée à une augmentation de la satisfaction professionnelle des infirmières, d'où l'importance de s'y attarder.

Amélioration de la pratique infirmière quant à la gestion de la douleur procédurale

Il est de la responsabilité professionnelle de l'infirmière d'assurer une évaluation adéquate et un soulagement optimal de la douleur et de la détresse des enfants lors de procédures impliquant des aiguilles (Pretorius et al., 2015). En ce sens, réduire les conséquences physiologiques, psychologiques et émotionnelles à l'origine de ces procédures douloureuses, via des interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques, devrait être partie intégrante de la pratique infirmière (Blondal & Halldorsdottir, 2009; Stevens et al., 2011). Malgré le développement de nombreuses connaissances sur le sujet, la douleur des enfants demeure encore et toujours sous-évaluée et sous-traitée, ce qui témoigne d'un besoin d'innovation dans le domaine (Birnie, Chambers, et al., 2014; Chidambaran & Sadhasivam, 2012; Lundeberg, 2015; Srouji, Ratnapalan, & Schneeweiss, 2010). À cet effet, le dispositif Buzzy est une intervention non-pharmacologique rapide, facile d'utilisation et sans effet secondaire qui semble adaptée aux contraintes des services d'urgence et aux besoins de la pratique infirmière. Ainsi, ce dispositif représente une avenue prometteuse pour optimiser la pratique infirmière quant à la gestion de la douleur et de la détresse des enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. De manière plus spécifique, ceci pourrait se traduire par des manifestations cliniques physiologiques et psychologiques chez les enfants, telles qu'une diminution de l'intensité de la douleur et de la détresse procédurale. Donc, le recours au dispositif Buzzy serait susceptible d'optimiser l'expérience de santé des enfants et de leur famille ainsi que d'augmenter leur satisfaction par rapport à celle-ci. L'étude permet également de mettre en lumière l'importance de considérer

les particularités du contexte clinique afin que les interventions mises à l'épreuve soient facilement transférables et applicables à la pratique clinique.

L'importance de considérer les spécificités contextuelles pour un meilleur transfert des connaissances dans la pratique clinique

Les retombées de ce projet doctoral mettent en évidence un principe crucial : si l'on désire que les interventions mises à l'épreuve dans le cadre d'essais cliniques soient utilisées en pratique clinique, elles se doivent d'être adaptées et contextualisées. À cet effet, notre étude met en lumière l'importance d'offrir aux infirmières des interventions réfléchies et pensées en fonction des barrières et obstacles pouvant faire abstraction dans leur pratique quotidienne. Ainsi, le choix d'un devis de non-infériorité s'est justifié par le fait que le dispositif semblait présenter certains avantages par rapport à l'utilisation des anesthésiques topiques dans les services d'urgence (Piaggio et al., 2012). En effet, le dispositif Buzzy s'avère être plus rapide, plus facile d'utilisation, sans effet secondaire et moins dispendieux. Ces différents avantages se doivent d'être pris en considération dans la mise en place et lors de l'implantation d'une intervention. En effet, même si les anesthésiques topiques sont considérés comme étant l'intervention la plus efficace, ils sont utilisés par seulement 28% des infirmières en pratique clinique, et ce, principalement en raison des délais associés à son application (Papa & Zempsky, 2010). Ainsi, le dispositif Buzzy représente une alternative de choix dans les milieux où le temps d'intervention est limité. De plus, les résultats de notre étude démontrent que 65,0% des infirmières ont préféré le dispositif Buzzy aux anesthésiques topiques, suggérant que le dispositif Buzzy pourrait être davantage utilisé dans la pratique quotidienne. Considérant que, dans la plupart des cas, aucune intervention pharmacologique ou non-pharmacologique n'est utilisée pour le soulagement de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles, le fait d'offrir une intervention rapide, facile d'utilisation et appréciée des infirmières pourrait permettre d'améliorer la pratique à ce sujet. Les spécificités contextuelles des services d'urgence nécessitent donc l'intégration d'interventions adaptées au contexte dans une perspective de transfert à la pratique clinique. D'ailleurs, la mise à l'épreuve d'interventions contextualisées permettant de répondre aux problématiques rencontrées directement dans la pratique clinique des infirmières est considérée comme étant une méthode efficace pour optimiser le transfert des

connaissances et favoriser le changement de pratique (Doane & Varcoe, 2008). Dans un même ordre d'idées, l'Emergency Nursing Resources Development Committee (2011) a publié un article de recommandations portant sur la gestion de la douleur procédurale pédiatrique à l'urgence et a mis en évidence l'importance d'implanter des interventions qui sont démontrées comme étant efficace, mais également pertinentes et applicables à la pratique infirmière d'urgence (Crowley et al., 2011).

Processus d'homologation du dispositif Buzzy par Santé Canada

Par ailleurs, nous espérons que les résultats et retombées de cette première étude menée et complétée au Canada vont permettre de faciliter le processus d'homologation du dispositif Buzzy afin que ce dernier puisse éventuellement être utilisé et implanté dans les différents milieux cliniques et provinces du Canada. Suite à l'essai clinique que nous avons effectué, plusieurs infirmières ont manifesté le désir d'intégrer le dispositif Buzzy dans leur routine quotidienne lors de procédures impliquant des aiguilles. Toutefois, il n'est pas possible pour le moment de procéder à l'implantation du dispositif dans les centres hospitaliers pédiatriques du Canada.

En effet, selon Santé Canada, les instruments médicaux sont divisés entre quatre classes, soit de I à IV, selon des règles de classification bien précises et en fonction des risques reliés à leur utilisation (Gouvernement du Canada, 2019b). Afin d'être vendus ou importés au Canada, les instruments médicaux des classes II, III et IV doivent être homologués par Santé Canada (Gouvernement du Canada, 2019a). Les instruments médicaux de classe I, quant à eux, ne nécessitent pas d'homologation (Gouvernement du Canada, 2019a). Le dispositif Buzzy est un instrument médical manufacturé aux États-Unis et il a été classifié par la Food and Drug Administration (FDA) comme étant un instrument médical de classe I. Toutefois, Santé Canada a procédé à l'examen du dispositif et ont statué, selon les règles de classification des instruments, qu'il s'agissait d'un instrument médical de classe II (Gouvernement du Canada, 2019a). Ainsi, puisque le dispositif Buzzy est considéré comme étant un instrument médical de classe II, une homologation est nécessaire afin de pouvoir procéder à sa vente et son importation au Canada, ce qui en rend son utilisation dans les milieux cliniques illégale pour le moment.

5.3.2 Implications pour la formation

Le soulagement non-optimal de la douleur pédiatrique peut possiblement s'expliquer par une combinaison de deux phénomènes : les interventions disponibles ne sont pas adaptées aux spécificités contextuelles des milieux cliniques causant ainsi leur sous-utilisation ainsi que le manque de connaissance des infirmières quant aux évidences produites (Scott-Findlay & Pollock, 2004). Ainsi, il ne s'agit pas seulement de générer de nouvelles connaissances, mais bien de trouver des moyens de les transmettre aux professionnels de la santé d'une manière compréhensible et utilisable (Kavanagh, Stevens, Seers, Sidani, & Watt-Watson, 2008; Scott-Findlay & Pollock, 2004).

Différentes actions pourraient être entreprises et mises en place afin d'améliorer la pratique infirmière quant à la gestion de la douleur. Dans un premier temps, il a été démontré que les infirmières ont tendance à contrevenir aux règles et politiques si elles ne les comprennent pas, ne les approuvent pas ou les jugent non-nécessaires. Ainsi, une étude a démontré l'importance d'impliquer les infirmières dans le développement de procédures et politiques de soulagement de la douleur afin d'en augmenter leur utilisation et leur observance (Avian et al., 2016). Ensuite, il serait important de sensibiliser les infirmières à l'importance du soulagement de la douleur afin qu'elles le perçoivent comme étant le cinquième signe vital et que son évaluation soit partie intégrante de la prise des signes vitaux, au même titre que la tension artérielle et le rythme cardiaque (American Pain Society Quality of Care Committee, 1995). De plus, il a été démontré que l'utilisation de stratégies de transfert des connaissances, telles que la mise en place de programmes éducationnels, permettait d'augmenter les connaissances, les habiletés et les croyances à propos de la douleur, résultant ainsi en un meilleur soulagement de la douleur (Cummings et al., 2011). À cet effet, les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) (2009) recommandent que tous les programmes éducationnels incluent des stratégies de transfert des connaissances de manière à aider les professionnels de la santé à comprendre comment transférer les évidences issues de la recherche dans la pratique clinique. Également, les professionnels de la santé devraient saisir l'opportunité de participer aux activités de formation continue afin d'augmenter leurs connaissances et habiletés spécifiques à l'évaluation et au soulagement de la douleur (Registered Nurses' Association of Ontario, 2013). Finalement,

les programmes de formation en sciences infirmières, que ce soit au niveau du baccalauréat ou collégial, devrait bonifier davantage la formation offerte sur l'évaluation et le soulagement de la douleur afin de s'assurer que les étudiants possèdent tous les a priori nécessaires avant leur intégration sur le marché du travail (Registered Nurses' Association of Ontario, 2013). De plus, tel que recommandé par la Registered Nurses' Association of Ontario (2013), les programmes de formation ne devraient pas se limiter aux connaissances et compétences en la matière, ils devraient s'assurer d'examiner les croyances des étudiants par rapport à l'évaluation et le soulagement de la douleur.

Ainsi, une meilleure connaissance du phénomène de la douleur et des interventions de soulagement de la douleur disponibles pourrait se traduire directement par une optimisation de la pratique quant au soulagement de la douleur ainsi que par des améliorations cliniques auprès des patients, telle une diminution de l'intensité de la douleur (Zhu et al., 2012).

5.4 Pistes de recherches futures

Au terme de ce chapitre, les différents résultats de l'étude et constats soulevés ont permis d'établir certaines pistes de recherche à poursuivre pour le futur. Celles-ci se situent principalement au niveau de la mise à l'épreuve du dispositif Buzzy dans d'autres milieux cliniques et auprès d'autres populations, mais également dans la mise en place d'essais cliniques novateurs et d'études psychométriques.

5.4.1. Conception et mise en place d'essais cliniques rigoureux auprès de différents milieux cliniques et populations

Tel que mentionné dans la revue systématique et méta-analyse (Ballard, Khadra, Adler, Trottier, & Le May, 2019) présentée dans le deuxième chapitre de cette thèse, il y a très peu d'évidences rigoureuses disponibles qui permettent de corroborer l'efficacité du dispositif Buzzy la gestion de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles. Ainsi, il s'avère nécessaire de poursuivre la mise à l'épreuve de ce dispositif dans le cadre d'essais cliniques conçus selon les standards méthodologiques établis pour ce type d'étude et possédant la puissance statistique

nécessaire. Ainsi, il pourrait être pertinent de tester l'efficacité du dispositif dans d'autres milieux cliniques, auprès de différentes populations et de le comparer avec différentes interventions.

5.4.3 Essai clinique pragmatique

Tel que mentionné précédemment, la présente recherche met en lumière l'importance d'aller au-delà des essais cliniques traditionnels et de développer des essais cliniques novateurs ayant un souci pour la pratique clinique. En ce sens, il pourrait être intéressant et pertinent de comparer l'efficacité du dispositif Buzzy aux anesthésiques topiques dans le cadre d'un essai clinique pragmatique. En effet, considérant que seulement 28% des infirmières affirment utiliser les anesthésiques topiques en tant qu'intervention de soulagement de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles (Papa & Zempsky, 2010), un essai clinique pragmatique permettrait de capter l'ampleur de la problématique reliée à leur sous-utilisation, ce qu'il n'a pas été possible de faire dans le cadre de notre étude. En effet, puisque ce sont les infirmières de recherche qui étaient responsables d'appliquer l'anesthésique topique, ceci permettait d'assurer que le temps d'application était bien respecté et de diminuer la variabilité dans l'administration de l'intervention. Bien que cette pratique ait permis de diminuer le risque de biais, ceci ne permet pas d'offrir un reflet de la réalité de la pratique des infirmières quant à l'utilisation des interventions de gestion de la douleur. Ainsi, en menant un essai clinique pragmatique comparant l'efficacité du dispositif Buzzy et d'un anesthésique topique, il serait possible d'en faire l'évaluation dans un environnement se rapprochant le plus possible de la pratique clinique et usuelle des infirmières. En d'autres mots, un essai clinique pragmatique permettrait de laisser les infirmières administrer les interventions telles qu'elles le feraient dans le contexte de leur pratique quotidienne sans encourager l'adhérence stricte à un protocole, ce qui pourrait permettre de mettre en lumière le réel potentiel d'utilisation des interventions (Palese, Bevilacqua, Dante, & Group, 2014; Patsopoulos, 2011). Ainsi, il ne s'agit plus de limiter la réflexion à ce qui pourrait être efficace, mais bien à ce qui pourrait être utile et significatif dans le contexte (Doane & Varcoe, 2005; Wicks & Freeman, 1998).

5.4.3 Études psychométriques

L'évaluation et le soulagement de la douleur représentent un défi important pour les professionnels de la santé, et ce, particulièrement chez la population pédiatrique (Bijur, Silver, & Gallagher, 2001; McConahay, Bryson, & Bulloch, 2007). En effet, l'évaluation de la douleur chez cette population est considérée comme étant complexe en raison de la nature subjective de la douleur ainsi que de la variabilité dans le développement social et cognitif des enfants (Drendel et al., 2011; Spagrud, Piira, & von Baeyer, 2003; von Baeyer, 2009b). Une évaluation précise et adéquate de la douleur repose sur l'utilisation d'instruments de mesure valides, fidèles et adaptés à l'âge ainsi qu'au stade de développement de l'enfant (Drendel et al., 2011; Spagrud et al., 2003; Tsze et al., 2013). L'auto-évaluation est considérée comme étant la source principale d'évaluation de la douleur chez les enfants âgés de plus de 4 ans (Tomlinson et al., 2010; Tsze et al., 2013; von Baeyer, 2009b). L'auto-évaluation, contrairement à l'hétéro-évaluation, permet à l'enfant d'identifier de manière spécifique la localisation et l'intensité de la douleur ressentie, ce qui permet d'établir la meilleure intervention de soulagement de la douleur possible (von Baeyer, 2009b). À ce jour, il existe une panoplie d'instruments d'auto-évaluation de la douleur étant utilisés et validés auprès de la population pédiatrique (Huguet, Stinson, & McGrath, 2010; Stinson, Kavanagh, Yamada, Gill, & Stevens, 2006; Tomlinson et al., 2010). Toutefois, davantage d'études psychométriques sont nécessaires afin d'obtenir davantage d'informations sur la validité et la fidélité de ces instruments et d'en faire la comparaison, et ce, principalement lorsqu'ils sont utilisés dans les services d'urgence (Tsze et al., 2013). À cet effet, notre équipe de recherche a récemment publié un article dans le journal *PAIN* ayant pour objectif de comparer les propriétés psychométriques de trois échelles de mesure utilisées fréquemment dans les départements d'urgence pédiatrique, soit la VAS, la CAS et la FPS-R (Le May et al., 2018). Étant donné que des données ont été collectées avec l'aide de deux échelles mesures de la douleur dans le cadre de cette étude, soit la CAS et FPS-R, une éventuelle analyse secondaire des données de notre étude permettra d'effectuer des comparaisons additionnelles des propriétés psychométriques des échelles de ces deux échelles de mesure lorsqu'elles sont utilisées auprès d'enfants ayant subi des procédures impliquant des aiguilles dans les services d'urgence.

De plus, il y a très peu de données disponibles quant aux propriétés psychométriques des instruments de mesure permettant d'évaluer la détresse chez les enfants, à l'exception des études portant sur le développement des échelles elles-mêmes (LeBaron & Zeltzer, 1984; McMurtry et al., 2011). À ce jour, aucune étude n'a comparé les propriétés psychométriques des différentes échelles disponibles. Ainsi, une seconde analyse secondaire des données de notre étude pourrait permettre d'obtenir davantage de données quant à la validité et la fidélité des deux instruments de mesure qui ont été utilisés pour évaluer la détresse procédurale, soit le PBCL et le CFS. De plus, puisque la détresse et la douleur sont deux concepts intimement liés, des analyses corrélationnelles pourraient également être menées afin de déterminer la relation entre les instruments de mesure utilisés pour évaluer l'intensité de la douleur et ceux utilisés pour évaluer la détresse.

Ces analyses secondaires pourraient permettre d'ajouter des évidences aux corpus de connaissances déjà présents, ce qui permettrait de guider davantage les cliniciens et les chercheurs en ce qui concerne les meilleurs instruments de mesure à utiliser pour évaluer la douleur et la détresse chez les enfants.

Conclusion

Cette thèse de doctorat s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la pratique infirmière quant à la gestion de la douleur procédurale pédiatrique dans les services d'urgence. Le soulagement de la douleur s'inscrit dans une longue tradition de la discipline et de la pratique infirmière, et ce, principalement en raison du rôle privilégié qu'ont les infirmières dans son évaluation et son traitement. Toutefois, malgré que l'intérêt pour la douleur procédurale pédiatrique ait considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies, celle-ci demeure sous-évaluée et sous-traitée. Bien qu'il existe un corpus important d'interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques ayant été démontrées comme étant efficaces pour la gestion de la douleur procédurale des enfants, celles-ci semblent sous-utilisées, et ce, principalement dans les milieux de soins aigus, tels les services d'urgence. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la nature de ces interventions ne semble pas avoir pris en considération le contexte et les barrières avec lesquels les infirmières doivent composer dans leur pratique quotidienne. Une piste de solution réside dans la mise en place d'interventions adaptées au contexte et au milieu dans lequel les infirmières pratiquent. Ainsi, une intervention rapide, facile d'utilisation et sans effet secondaire semblait représenter une alternative intéressante pour pallier les contraintes avec lesquelles les infirmières doivent composer.

Cette étude avait pour objectif de déterminer l'efficacité d'un dispositif combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur d'enfants lors de procédures impliquant des aiguilles. Cet objectif a été réalisé dans le cadre d'un essai clinique randomisé de non-infériorité opposant le dispositif Buzzy à un anesthésique topique. Bien que la non-infériorité du dispositif Buzzy n'ait pas été démontrée par rapport aux anesthésiques topiques, les résultats laissent suggérer qu'il s'agit d'une intervention non-pharmacologique prometteuse ayant un fort potentiel de diminuer l'intensité de la douleur et d'améliorer l'expérience de soins des enfants et de leur famille. De plus, le dispositif Buzzy est une intervention qui est considérée comme étant adaptée aux services d'urgence et appréciée par les infirmières, tout comme par les parents.

Cette étude représente un pas en avant pour réduire le fossé présent entre les évidences produites et le contexte d'application des interventions infirmières. En plus d'ouvrir la porte à une

pluralité d'innovations cliniques et méthodologiques pour une meilleure gestion de la douleur, cette étude propose un engagement à la production de connaissances pratiques, contextualisées et robustes permettant de pallier diverses problématiques cliniques et améliorer la qualité des soins. Pour conclure, cette thèse de doctorat consiste en une invitation à jeter un regard nouveau sur la recherche en sciences infirmières en envisageant la mise à l'épreuve d'interventions autrement, soit en osant le développement d'essais cliniques novateurs, en situant les conséquences pratiques et l'amélioration de la santé humaine au cœur des réflexions et en favorisant la production de connaissances utiles pour la pratique et adaptées à sa multidimensionalité et sa complexité.

Références bibliographiques

Annexe A. Article 1: Supplementary content

Supplemental Table 1. – Search strategies

Databases	Search strategy
PubMed (25 results)	<p>1. (Vibration[mh] AND (Cold Temperature[mh] OR Cryotherapy[mh:noexp]))</p> <p>2. ((cooling[tiab] OR cool[tiab] OR cold[tiab] OR coldness[tiab] OR refriger*[tiab] OR cryot*[tiab]) AND vibrati*[tiab]) OR ((cooling[OT] OR cool[OT] OR cold[OT] OR coldness[OT] OR refriger*[OT] OR cryot*[OT]) AND vibrati*[OT]) OR Buzzy*[tiab] OR Buzzy*[OT]</p> <p>3. Pain[mh] OR Pain management[mh] OR Pain Measurement[mh] OR Anxiety[mh:noexp] OR fear[mh] OR analgesia[mh] Or pain perception[mh]</p> <p>4. Discomfort*[tiab] OR Pain*[tiab] OR Anx*[tiab] OR fear*[tiab] OR distress*[tiab] OR analgesi*[tiab] OR nocicept*[tiab] OR Discomfort*[OT] OR Pain*[OT] OR Anx*[OT] OR fear*[OT] OR distress*[OT] OR analgesi*[OT] OR nocicept*[OT]</p> <p>5. Blood Specimen Collection[mh] OR Administration, Intravenous[mh] OR Injections[mh] OR Needles[mh] OR Immunization[mh]</p> <p>6. Venipuncture*[tiab] OR Venepuncture*[tiab] OR Venesection*[tiab] OR Venisection*[tiab] OR Needle*[tiab] OR IV[tiab] OR Intravenous[tiab] OR Intra venous[tiab] OR Phlebotom*[tiab] OR Injection*[tiab] OR Injectable*[tiab] OR Insertion*[tiab] OR vascular access*[tiab] OR cannula*[tiab] OR immuni*[tiab] OR inoculat*[tiab] OR vaccin*[tiab] OR subcutan*[tiab] OR puncture*[tiab] OR catheter*[tiab] OR heel lanc*[tiab] OR finger prick*[tiab] OR heel prick*[tiab] OR heel stick*[tiab] OR sutur*[tiab] OR aspiration[tiab] OR spinal tap*[tiab] OR biops*[tiab] OR port-a-cath*[tiab] OR portacath*[tiab] OR (line[tiab] AND (insert*[tiab] or remov*[tiab])) OR ((Blood[tiab] OR specimen[tiab]) AND (Draw*[tiab] OR collect*[tiab] OR sampl*[tiab])) OR venipuncture*[OT] OR Venepuncture*[OT] OR Venesection*[OT] OR Venisection*[OT] OR Needle*[OT] OR IV[OT] OR Intravenous[OT] OR Intra venous[OT] OR Phlebotom*[OT] OR Injection*[OT] OR Injectable*[OT] OR Insertion*[OT] OR vascular access*[OT] OR cannula*[OT] OR immuni*[OT] OR inoculat*[OT] OR vaccin*[OT] OR subcutan*[OT] OR puncture*[OT] OR catheter*[OT] OR heel lanc*[OT] OR finger prick*[OT] OR heel prick*[OT] OR heel stick*[OT] OR sutur*[OT] OR aspiration[OT] OR spinal tap*[OT] OR biops*[OT] OR port-a-cath*[OT] OR portacath*[OT] OR (line[OT] AND (insert*[OT] or remov*[OT])) OR ((Blood[OT] OR specimen[OT]) AND (Draw*[OT] OR collect*[OT] OR sampl*[OT]))</p>

7. Infant[MH] OR Child[MH] OR Adolescent[MH] OR Intensive Care, Neonatal[MH] OR Intensive Care Units, Neonatal[MH] OR Intensive Care Units, Pediatric[MH] OR Hospitals, Pediatric[MH] OR Neonatology[MH] OR Neonatal Nursing[MH] OR Nurses, Pediatric[MH] OR Nurseries[MH] OR Perinatology[MH] OR Perinatal Care[MH] OR Pediatrics[MH] OR Pediatricians[MH] OR Child, Hospitalized[MH] OR Child, Institutionalized[MH] OR Adolescent, Hospitalized[MH] OR Adolescent, Institutionalized[MH]

8. newborn*[tiab] OR new born*[tiab] OR babies*[tiab] OR baby*[tiab] OR infant*[tiab] OR infancy[tiab] OR toddler*[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre school*[tiab] OR child*[tiab] OR kid[tiab] OR kid'[tiab] OR kids[tiab] OR kid's[tiab] OR boy[tiab] OR boy'[tiab] OR boys[tiab] OR boy's[tiab] OR girl[tiab] OR girl'[tiab] OR girls[tiab] OR girl's[tiab] OR schoolchild*[tiab] OR juvenil*[tiab] OR preadolescenc*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR puber[tiab] OR puber'[tiab] OR pubers[tiab] OR puber's[tiab] OR pubert*[tiab] OR pubescen*[tiab] OR high school*[tiab] OR highschool*[tiab] OR secondary school*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR PICU*[tiab] OR neonat*[tiab] OR neo nat*[tiab] OR NICU*[tiab] OR newborn*[OT] OR new born*[OT] OR babies*[OT] OR baby*[OT] OR infant*[OT] OR infancy[OT] OR toddler*[OT] OR preschool*[OT] OR pre school*[OT] OR child*[OT] OR kid[OT] OR kid'[OT] OR kids[OT] OR kid's[OT] OR boy[OT] OR boy'[OT] OR boys[OT] OR boy's[OT] OR girl[OT] OR girl'[OT] OR girls[OT] OR girl's[OT] OR schoolchild*[OT] OR juvenil*[OT] OR preadolescenc*[OT] OR youth*[OT] OR adolescen*[OT] OR teen*[OT] OR puber[OT] OR puber'[OT] OR pubers[OT] OR puber's[OT] OR pubert*[OT] OR pubescen*[OT] OR high school*[OT] OR highschool*[OT] OR secondary school*[OT] OR paediatric*[OT] OR pediatric*[OT] OR PICU*[OT] OR neonat*[OT] OR neo nat*[OT] OR NICU*[OT]

9. (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#7 OR #8)

MEDLINE (Ovid)
(25 results)

1. (exp Vibration/ AND (exp Cold Temperature/ OR Cryotherapy/))
2. (((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy).ti,ab,kf,kw
3. exp Pain/ OR exp Pain management/ OR exp Pain Measurement/ OR exp analgesia/ OR Anxiety/ OR exp fear/ OR exp pain perception/
4. (Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress*OR analgesi* OR nocicept*).ti,ab,kw,kf
5. exp Blood Specimen Collection/ OR exp Administration, Intravenous/ OR expInjections/ OR exp Needles/ OR exp Immunization/
6. (Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR Intra venous OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR heel lanc* OR finger prick* OR heel prick* OR heel stick* OR sutur* OR aspiration OR spinal tap* OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*)) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR samp*))) .ti,ab,kf,kw
7. exp Infant/ OR exp Child/ OR exp Adolescent/ OR exp Intensive Care, Neonatal/ OR exp Intensive Care Units, Neonatal/ OR exp Intensive Care Units, Pediatric/ OR

exp Hospitals, Pediatric/ OR exp Neonatology/ OR exp Neonatal Nursing/ OR exp Nurses, Pediatric/ OR exp Nurseries/ OR exp Perinatology/ OR exp Perinatal Care/ OR exp Pediatrics/ OR exp Pediatricians/ OR exp Child, Hospitalized/ OR exp Child, Institutionalized/ OR exp Adolescent, Hospitalized/ OR exp Adolescent, Institutionalized/

8. (Newborn* OR new born* OR babies* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR pre school* OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescen* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR high school* OR highschool* OR secondary school* OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR neo nat* OR NICU*).ti,ab,kf,kw

9. (1 OR 2) AND (3 OR 4) AND (5 OR 6) AND (7 OR 8)

All EBM reviews
(16 results)

1. (exp Vibration/ AND (exp Cold Temperature/ OR Cryotherapy/))
2. (((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy).ti,ab,kf,kw
3. exp Pain/ OR exp Pain management/ OR exp Pain Measurement/ OR exp analgesia/ OR Anxiety/ OR exp fear/ OR exp pain perception/
4. (Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress* OR analgesi* OR nocicept*).ti,ab,kw,kf
5. exp Blood Specimen Collection/ OR exp Administration, Intravenous/ OR exp Injections/ OR exp Needles/ OR exp Immunization/
6. (Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR Intra venous OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR heel lanc* OR finger prick* OR heel prick* OR heel stick* OR sutur* OR aspiration OR spinal tap* OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*))) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR sampl*))).ti,ab,kf,kw
7. exp Infant/ OR exp Child/ OR exp Adolescent/ OR exp Intensive Care, Neonatal/ OR exp Intensive Care Units, Neonatal/ OR exp Intensive Care Units, Pediatric/ OR exp Hospitals, Pediatric/ OR exp Neonatology/ OR exp Neonatal Nursing/ OR exp Nurses, Pediatric/ OR exp Nurseries/ OR exp Perinatology/ OR exp Perinatal Care/ OR exp Pediatrics/ OR exp Pediatricians/ OR exp Child, Hospitalized/ OR exp Child, Institutionalized/ OR exp Adolescent, Hospitalized/ OR exp Adolescent, Institutionalized/
8. (Newborn* OR new born* OR babie* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR pre school* OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescenc* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR high school* OR highschool* OR secondary school* OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR neo nat* OR NICU*).ti,ab,kf,kw
9. (1 OR 2) AND (3 OR 4) AND (5 OR 6) AND (7 OR 8)

EMBASE (Ovid)
(32 results)

1. (Vibration/ AND (Cold/ OR Cryotherapy/))
2. (((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy).ti,ab,kw
3. exp Pain/ OR exp Pain assessment/ OR exp analgesia/ OR exp Pain Measurement/ OR exp nociception/ OR Anxiety/ OR exp fear/
4. (Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress* OR analgesi* OR nocicept*).ti,ab,kw
5. blood sampling/ OR exp intravenous drug administration/ OR exp Injection/ OR exp Needle/ OR exp Immunization/

6. (Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR Intra venous OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR heel lanc* OR finger prick* OR heel prick* OR heel stick* OR sutur* OR aspiration OR spinal tap* OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*)) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR sampl*))).ti,ab,kw

7. exp juvenile/ OR exp newborn care/ OR neonatal intensive care unit/ OR pediatric intensive care unit/ OR exp Hospitals, Pediatric/ OR exp Newborn Nursing/ OR exp pediatric Nurse/ OR exp neonatal Nurse/ OR Nursery/ OR exp Perinatal Care/ OR exp Pediatrics/ OR exp Pediatrician/

8. (Newborn* OR new born* OR babie* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR pre school* OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescen* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR high school* OR highschool* OR secondary school* OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR neo nat* OR NICU*).ti,ab,kw

9. (1 OR 2) AND (3 OR 4) AND (5 OR 6) AND (7 OR 8)

Scopus
(14 results)

1. TITLE-ABS-KEY(((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy)

2. TITLE-ABS-KEY(Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress* OR analgesi* OR nocicept*)

3. TITLE-ABS-KEY(Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR "Intra venous" OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR (heel W/1 lanc*) OR (finger W/1 prick*) OR (heel W/1 prick*) OR (heel W/1 stick*) OR sutur* OR aspiration OR (spinal W/1 tap*) OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*)) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR sampl*)))

4. TITLE-ABS-KEY(Newborn* OR (new W/1 born*) OR babie* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR (pre W/1 school*) OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescen* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR (high W/1 school*) OR highschool* OR (secondary W/1 school*) OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR (neo W/1 nat*) OR NICU*)

5. #1 AND #2 AND #3 AND #4

Web of Science
(12 results)

1. TS=(((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy)

2. TS=(Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress* OR analgesi* OR nocicept*)

3. TS=(Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR Intra venous OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR heel lanc* OR finger prick* OR heel prick* OR heel stick* OR sutur* OR aspiration OR spinal tap* OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*)) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR sampl*)))

4. TS=(Newborn* OR new born* OR babie* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR pre school* OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescen* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR high school* OR highschool* OR secondary school* OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR neo nat* OR NICU*)

5. #1 AND #2 AND #3 AND #4

PsycINFO (OVID)
(4 results)

1. (Vibration/ AND (Cold Effects/ OR Cryotherapy/))

2. (((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy).ti,ab,id

3. exp Pain/ OR exp Pain management/ OR exp pain perception/ OR exp Pain Measurement/ OR exp Anxiety/ OR exp fear/

4. (Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress* OR analgesi* OR nocicept*).ti,ab,id

5. exp Injections/ OR exp Immunization/

6. (Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR Intra venous OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR heel lanc* OR finger prick* OR heel prick* OR heel stick* OR sutur* OR aspiration OR spinal tap* OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*)) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR sampl*))).ti,ab,id

7. (100 OR 200).ag OR neonatal intensive care/ OR exp Pediatrics/ OR exp Pediatricians/ OR Chronically Ill Children/

8. (Newborn* OR new born* OR babie* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR pre school* OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescen* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR high school* OR highschool* OR secondary school* OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR neo nat* OR NICU*).ti,ab,id

9. (1 OR 2) AND (3 OR 4) AND (5 OR 6) AND (7 OR 8)

CINHAL (ESBCO)
(16 results)

S1 (MH(Vibration) AND (MH(Cold) OR MH(Cryotherapy)))

S2 TI(((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy) OR AB(((cooling OR cool OR cold OR coldness OR refriger* OR cryot*) AND vibrati*) OR buzzy)

S3 MH(Pain+) OR MH(Pain management) OR MH(Pain Measurement) OR MH(analgesia+) OR MH(Anxiety+) OR MH(fear+)

S4 TI(Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress*OR analgesi* OR nocicept*) OR AB(Discomfort* OR Pain* OR Anx* OR fear* OR distress*OR analgesi* OR nocicept*)

S5 MH(Blood Specimen Collection+) OR MH(Administration, Intravenous+) OR MH(Injections+) OR MH(Needles) OR MH(Immunization+)

S6 TI(Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR Intra venous OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR heel lanc* OR finger prick* OR heel prick* OR heel stick* OR sutur* OR aspiration OR spinal tap* OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*)) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR sampl*))) OR AB(Venipuncture* OR Venepuncture* OR Venesection* OR Venisection* OR Needle* OR IV OR Intravenous OR Intra venous OR Phlebotom* OR Injection* OR Injectable* OR Insertion* OR vascular access* OR cannula* OR immuni* OR inoculat* OR vaccin* OR subcutan* OR puncture* OR catheter* OR heel lanc* OR finger prick* OR heel prick* OR heel stick* OR sutur* OR aspiration OR spinal tap* OR biops* OR port-a-cath* OR portacath* OR (line AND (insert* or remov*)) OR ((Blood OR specimen) AND (Draw* OR collect* OR sampl*)))

S7 MH(Child+) OR MH(Adolescence+) OR MH(Intensive Care, Neonatal+) OR MH(Intensive Care Units, Pediatric+) OR MH(Hospitals, Pediatric) OR MH(Pediatric Nursing+) OR MH(Pediatric Nurse Practitioners+) OR MH(Nurseries, Hospital) OR MH(Perinatal Care) OR MH(Pediatrics) OR MH(Pediatricians)

S8 TI(Newborn* OR new born* OR babie* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR pre school* OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescenc* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR high school* OR highschool* OR secondary school* OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR neo nat* OR NICU*) OR AB(Newborn* OR new born* OR babie* OR baby* OR infant* OR infancy OR toddler* OR preschool* OR pre school* OR child* OR kid OR kid' OR kids OR kid's OR boy OR boy' OR boys OR boy's OR girl OR girl' OR girls OR girl's OR schoolchild* OR juvenil* OR preadolescenc* OR youth* OR adolescen* OR teen* OR puber OR puber' OR pubers OR puber's OR pubert* OR pubescen* OR high school* OR highschool* OR secondary school* OR paediatric* OR pediatric* OR PICU* OR neonat* OR neo nat* OR NICU*)

S9 (S1 OR S2) AND (S3 OR S4) AND (S5 OR S6) AND (S7 OR S8)

Supplemental Table 2. – Risk of bias rating and rationale for individual study

First author, Year	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
<p>Baxter 2011</p> <p>Low risk: 4/7 Unclear risk: 2/7 High risk: 1/7</p>	<p>Low risk Quote: “A random-number table was used in blocks of 10 for patients with and without anesthetic cream to ensure representation across intervention groups” (p.1152, par 2).</p>	<p>Low risk Quote: “Enrollers unaware of topical anesthetic status brought “cream” and “no-cream” participant packets with group assignment concealed in opaque envelopes to the room, and sequential patient number assignment was made on the appropriate packet after informed consent” (p.1152, par 2).</p>	<p>Unclear risk Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions, but an active comparator was used.</p>	<p>Unclear risk Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was assessed using self-report.</p>	<p>Low risk Comment: Missing outcome data balanced in numbers across the two groups.</p>	<p>Low risk Comment: All of the study’s prespecified outcomes that are of interest have been reported in the prespecified way. Registered on a clinical trial registry (NCT00919100)</p>	<p>High risk Quotes: “LMX was used for 20 (50%) of 40 standard care patients and 19 (46%) of 41 Buzzy patients. Nine of the 22 patients in the device group who did not have anesthetic cream also received vapocoolant.” (p.1153, par 4) “[...]it was not clear until data collection was complete that some nurses also introduced vapocoolant in the device arm.” (p.1155, par 7) Comment: Potential risk of bias related to : 1) the administration of an intervention that could enhance the</p>

							effect of a subsequent randomized intervention; 2) deviation from the study protocol.
<p>Canbulat 2015</p> <p>Low risk: 2/7 Unclear risk: 3/7 High risk: 2/7</p>	<p>Low risk</p> <p>Quote: "The 176 children were randomized using a computer- generated table of random numbers into two equal groups [...]." (p. 36, par 1)</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Method of allocation concealment is not described.</p>	<p>High risk</p> <p>Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and no active comparator was used.</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was assessed using self-report.</p>	<p>Low risk</p> <p>Comment: No missing data outcome.</p>	<p>High risk</p> <p>Comment: Not all study prespecify outcome have been reported (self-reported procedural anxiety). No study protocol available and no clinical trials registration.</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Potential source of bias related to baseline imbalance (86% of children were male, and absence of information reported about the reason for requiring a needle-related procedure).</p>
<p>Canbulat Sahiner 2015</p> <p>Low risk: 2/7 Unclear risk:4/7 High risk: 1/7</p>	<p>Low risk</p> <p>Quote: "The 104 children were randomized on the basis of a computer-generated table of random numbers into two equal groups" (p.230, par 5)</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Method of allocation concealment is not described.</p>	<p>High risk</p> <p>Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and no active comparator was used.</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was assessed using self-report.</p>	<p>Low risk</p> <p>Comment: No missing data outcome except sample sizes in Table 2 and 3</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: No study protocol available and no clinical trial registration.</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias. In addition, participants seemed to be assess for eligibility after enrolment, no reasons for refusal participation.</p>

<p>Inal 2012</p> <p>Low risk: 3/7 Unclear risk: 3/7 High risk: 1/7</p>	<p>Low risk Quote: "One hundred and twenty children were randomized on the basis of a computer-generated table of random numbers into two equal groups." (p.341, par 1)</p>	<p>Unclear risk Comment: Method of allocation concealment is not described.</p>	<p>High risk Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and no active comparator was used.</p>	<p>Unclear risk Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was assessed using self-report.</p>	<p>Low risk Comment: No missing data outcome except sample sizes in Table 2.</p>	<p>Unclear risk Comment: No study protocol available and no clinical trials registration.</p>	<p>Low risk Comment: The study appears to be free of other source of bias.</p> <p>OR</p> <p>Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.</p>
<p>Inal 2017</p> <p>Low risk:2/7 Unclear risk: 4/7 High risk: 1/7</p>	<p>Unclear risk Quote: "Children were assigned to 4 subgroups through computer-based randomization [...]." (p.1, par 4)</p>	<p>Unclear risk Comment: Method of allocation concealment is not described.</p>	<p>Unclear risk Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and an active comparator was used.</p>	<p>Unclear risk Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was assessed using self-report.</p>	<p>Low risk Comment: No missing data outcome.</p>	<p>High risk Comment: Not all study prespecify outcome have been reported (parent-reported and observer-reported pre-procedural anxiety). No study protocol available and no clinical trials registration.</p>	<p>Low risk Comment: The study appears to be free of other source of bias.</p>
<p>Moadad 2016</p> <p>Low risk: 0/7 Unclear risk: 3/7 High risk: 4/7</p>	<p>Unclear risk Quote: "Children were then randomly selected to be either in the control or experimental group by flipping a coin (heads = control, tails = experimental)." (p.66, par 5)</p>	<p>Unclear risk Comment: Method of allocation concealment is not described.</p>	<p>High risk Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and no active comparator was used.</p>	<p>Unclear risk Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was assessed using self-report.</p>	<p>High risk Quote: "Of the 56, two had missing data and were not included in the analysis, and six did not have a successful IV insertion on the first attempt</p>	<p>High risk Comment: One or more outcomes is reported using a subset of data (children with successful procedure at first attempt).</p>	<p>High risk Comment: Potential source of bias related to imprecisions: 1) the measure of the primary outcome is reported as Wong Baker Faces Pain Rating Scale</p>



					<p>resulting in a sample of 48 children and their parents (all mothers)." (p. 68, par 3)</p> <p>Comment:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Missing data outcome on 6 randomized participants who did not have a first successful attempt of IV placement -ITT? -Sample sizes are missing in Table 2. 	<p>No study protocol available and no clinical trials registration.</p>	<p>(WBFPRS) in the methods section and as the Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) in the flow diagram and Table 2; 2) Analgesic intake was supposed to be an exclusion criterion, yet it is reported that 27% of children had an analgesic 4 hours prior to the procedure; 3) Time for a successful IV insertion results are biased as we don't know how many participants from each group were excluded)</p>
<p>Potts 2017</p> <p>Low risk: 1/7 Unclear risk: 3/7 High risk: 3/7</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Quote: "[...] he/she was then randomized [...], to one of the intervention arms, stratified by ages 4 to 7 years or 8 to 18 years in assigned blocks of 4 or 6 for each age category."(p.2, par 2)</p> <p>Comment: Authors provide some information, but they define their approach</p>	<p>Low risk</p> <p>Quote: "[...] using consecutively labeled, sealed, opaque envelopes [...]" (p.2, par 2)</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and an active comparator was used.</p>	<p>Unclear risk</p> <p>Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was assessed using self-report.</p>	<p>High risk</p> <p>Quote: Seventeen patients [...] did not complete the study, because of discontinuation by either providers or caregivers. Of the 251 patients who completed the study, a successful IV</p>	<p>High risk</p> <p>Comment: Outcomes are reported using a subset of the data (children with successful procedure at first attempt). Registered on a clinical trial registry (NCT01394250)</p>	<p>High risk</p> <p>Comment: Potential source of bias related to the specific study design used (lack of per-protocol analyses, choice of non-inferiority margin too large) and other problem (blocked randomization in unblinded trial).</p>

	incompletely and do not confirm some random component in the process (the process for selecting blocks is not specified).				insertion was achieved on first attempt for 114 (90%) of 127 participants in the VCD group and 110 (89%) of 124 participants in the TL group” (p.3, par 9) Comment: -ITT analyses were not performed, an as-treated (per-protocol) analyses were performed instead. - Missing data outcome on 6 randomized participants who did not have a first successful attempt of IV placement -Sample sizes are missing in Table 2.		
Redfern 2017 Low risk: 0/7 Unclear risk: 5/7 High risk: 2/7	Unclear risk Quote: "A randomization schedule was created by research staff using www.randomizer.org in advance of recruitment to assign	Unclear risk Quote: "Folded paper tags with group allocation were placed into sequentially numbered, sealed envelopes and	High risk Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and no active	Unclear risk Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions, but primary outcome was	Unclear risk Quote: “Missing data was imputed using Markov Chain Monte Carlo method with multiple	Unclear risk Comment: No study protocol available and no clinical trials registration.	High risk Comment: Potential source of bias related to outcome measurement (e.g. modified measurement scale, self-report

	patients [...]." (p.2, par 6) Comment: Insufficient information about the sequence generation process.	opened at the time of consent."(p.2, par 6) Comment: The methods of concealment is not described in sufficient detail (it is unclear whether envelopes were opaque or not)	comparator was used.	assessed using self-report.	imputations" (p. 3, par 5) Comment: It is not clear which data was missing and imputed. Sample sizes are missing in Table 2.		not feasible for children aged of 3 years old) and baseline imbalance (number of needle injections)
Schreiber 2016 Low risk: 4/7 Unclear risk: 0/7 High risk: 3/7	Low risk Quote: "A randomisation list with a fixed block size of ten was generated using a computer-based method by an independent epidemiologist [...]" (p.e13, par 12)	Low risk Quote: "Allocation concealment was guaranteed through the use of closed opaque envelopes, consecutively numbered, each containing the allocation group." (p.e13, par 13)	High risk Comment: Participants and personnel were not blinded of the allocated interventions and no active comparator was used.	High risk Comment: Outcomes assessors were not blinded of the allocated interventions.	Low risk Comment: No missing outcome data. ITT principle applied.	Low risk Comment: All of the study's prespecified outcomes that are of interest have been reported in the prespecified way. Registered on clinical trial registry (NCT02434731).	High risk Quote: "A randomisation list with a fixed block size of ten was generated [...]" (p.e13, par 12) Comment: There is at least one important risk of bias (fixed block randomization for unblinded study).

Supplemental Table 3. – Summary of findings, Comparison 1 Buzzy device VS No-treatment comparator

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Buzzy device	No intervention	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Self-reported pain												
6 ^a	randomised trials	very serious ^b	serious ^c	not serious	not serious ^d	none	305	304	-	SMD 1.12 SD lower (1.53 lower to 0.71 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Parent-reported pain												
5	randomised trials	very serious ^b	serious ^c	not serious	serious ^e	none	199	199	-	SMD 0.94 SD lower (1.62 lower to 0.27 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Observer-reported pain												
4	randomised trials	very serious ^b	serious ^c	not serious ^c	serious ^e	none	165	164	-	SMD 1.19 SD lower (1.9 lower to 0.47 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Parent-reported anxiety												
2	randomised trials	very serious ^b	serious ^c	not serious	serious ^e	none	148	148	-	SMD 1.36 SD lower (2.11 lower to 0.61 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Observer-reported anxiety												
3	randomised trials	very serious ^b	serious ^c	not serious	not serious ^f	none	200	200	-	SMD 1.37 SD lower (1.77 lower to 0.96 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Success of the procedure at first attempt												
3	randomised trials	very serious ^b	not serious ^g	not serious	serious ^h	none	130/142 (91.5%)	124/141 (87.9%)	RR 0.71 (0.35 to 1.43)	255 fewer per 1 000 (from 378 more to 572 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Satisfaction												

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Buzzy device	No intervention	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious ^b	not serious ⁱ	not serious	very serious ^a	none	25	24	-	SMD 0.4 SD higher (0.17 lower to 0.96 higher)	 VERY LOW	
Side effect/Adverse event												
1	randomised trials	very serious ^b	not serious ⁱ	not serious	very serious ^a	none	3/35 (8.6%)	1/36 (2.8%)	RR 3.09 (0.34 to 28.26)	58 more per 1 000 (from 18 fewer to 757 more)	 VERY LOW	

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

- Quality of evidence was downgraded by two levels as the total number of participants is less than the threshold for imprecision (<150).
- Quality of evidence was downgraded by two levels as the majority of risk of bias judgements was rated as "high" or "unclear".
- Quality of evidence was downgraded by two levels for inconsistency due to considerable heterogeneity among studies (75% to 100%).
- Quality of evidence was not downgraded for imprecision as the total number of participants exceeds the threshold for continuous outcomes (>400).
- Quality of evidence was downgraded by one level for imprecision as the total number of participant is less than the threshold for continuous outcomes (<400).
- Quality of evidence was not downgraded for imprecision as the total number of participants is equivalent to the threshold for continuous outcomes (n=400)
- Quality of evidence was not downgraded for inconsistency as heterogeneity might not be important (0% to 40%).
- Quality of evidence was downgraded by one level for imprecision as the total number of participants is less than the threshold for dichotomous outcomes (<300).
- Quality of evidence was not downgraded for inconsistency as there was only one study included in this analysis.

Supplemental Table 4. – Summary of findings, Comparison 2 Buzzy device + topical anesthetic VS Vapocoolant spray + topical anesthetic

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Buzzy device + topical anesthetic	Vapocoolant spray + topical anesthetic	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Self-reported pain												
1	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	40	39	-	SMD 0.53 SD lower (0.98 lower to 0.08 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Parent-reported pain												
1	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	40	39	-	SMD 0.63 SD lower (1.09 lower to 0.18 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Behavioral measure - anxiety												
1	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	41	40	-	SMD 0.37 SD lower (0.81 lower to 0.07 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Success of the procedure at first attempt												
1	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^d	none	26/41 (63.4%)	5/40 (12.5%)	RR (2.16 to 11.9)	509 more per 1 000 (from 145 more to 1000 more)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; OR: Odds ratio

Explanations

- Quality of evidence was downgraded by one level for risk of bias as at least one domain was rated as "high" risk of bias and it could substantially lower confidence in the estimate of effect.
- Quality of evidence was not downgraded for inconsistency as there was only one study included in this analysis.
- Quality of evidence was downgraded by two levels for imprecision as the total number of participant is less than the threshold for continuous outcomes (<150).
- Quality of evidence was downgraded by two levels for imprecision as the total number of participant is less than the threshold for dichotomous outcomes (<150).

Supplemental Table 5. – Summary of findings, Comparison 3 Buzzy device + comfort plan VS Topical anesthetic + comfort plan

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Buzzy device + comfort plan	Topical anesthetic + comfort plan	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Self-reported pain												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	114	110	-	SMD 0.03 SD higher (0.23 lower to 0.29 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Behavioral measure - pain												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^c	none	111	105	-	SMD 0.06 SD higher (0.2 lower to 0.33 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Success of the procedure at first attempt												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	serious ^d	none	114/127 (89.8%)	110/124 (88.7%)	RR 1.91 (0.93 to 1.10)	807 more per 1 000 (from 62 fewer to 89 more)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; OR: Odds ratio

Explanations

- Quality of evidence was downgraded by two levels as the majority of risk of bias judgements was rated as "high" or "unclear".
- Quality of evidence was not downgraded for inconsistency as there was only one study included in this analysis.
- Quality of evidence was downgraded by one level for imprecision as the total number of participant is less than the threshold for continuous outcomes (<400).
- Quality of evidence was downgraded by one levels for imprecision as the total number of participant is less than the threshold for dichotomous outcomes (<300).

Supplemental Table 6. – Summary of findings, Comparison 3 Buzzy device VS Distraction cards

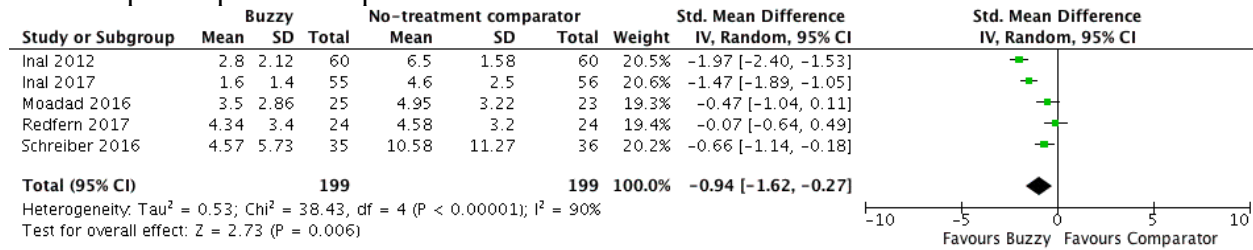
Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Buzzy device	Distraction cards	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Self-reported pain												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	55	55	-	SMD 0.8 SD lower (1.19 lower to 0.41 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Parent-reported pain												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	55	55	-	SMD 0.64 SD lower (1.02 lower to 0.25 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Observer-reported pain												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^c	none	55	55	-	SMD 0.69 SD lower (1.08 lower to 0.31 lower)	⊕○○○ VERY LOW	
Success of the procedure at first attempt												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious ^b	not serious	very serious ^d	none	51/55 (92.7%)	50/56 (89.3%)	RR 1.04 (0.92 to 1.17)	36 more per 1 000 (from 71 fewer to 152 more)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; **SMD**: Standardised mean difference; **OR**: Odds ratio

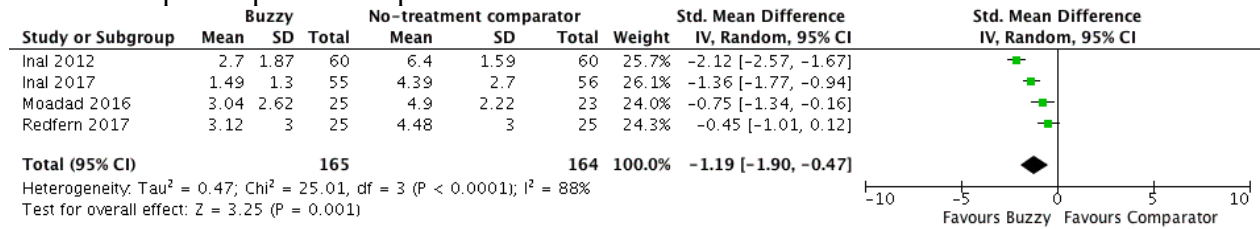
Explanations

- a. Quality of evidence was downgraded by one level for risk of bias as at least one domain was rated as "high" risk of bias and it could substantially lower confidence in the estimate of effect.
- b. Quality of evidence was not downgraded for inconsistency as there was only one study included in this analysis.
- c. Quality of evidence was downgraded by two levels level for imprecision as the total number of participant is less than the threshold for continuous outcomes (<150).
- d. Quality of evidence was downgraded by two levels for imprecision as the total number of participant is less than the threshold for dichotomous outcomes (<150).

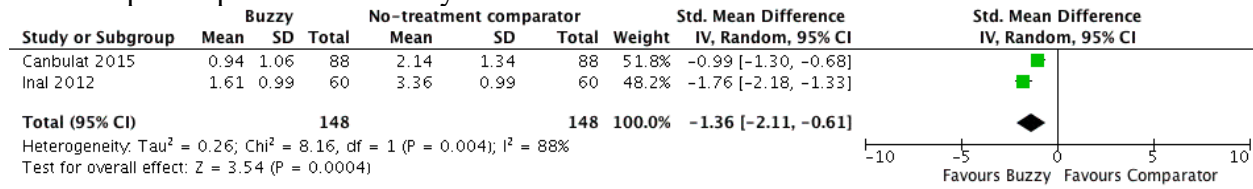
Supplemental Figure 1. – Analysis 1.2., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 2
 Parent-reported procedural pain



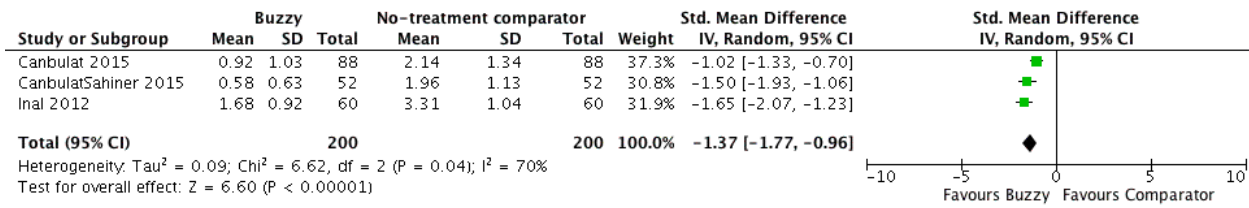
Supplemental Figure 2. – Analysis 1.3., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 3
 Observer-reported procedural pain



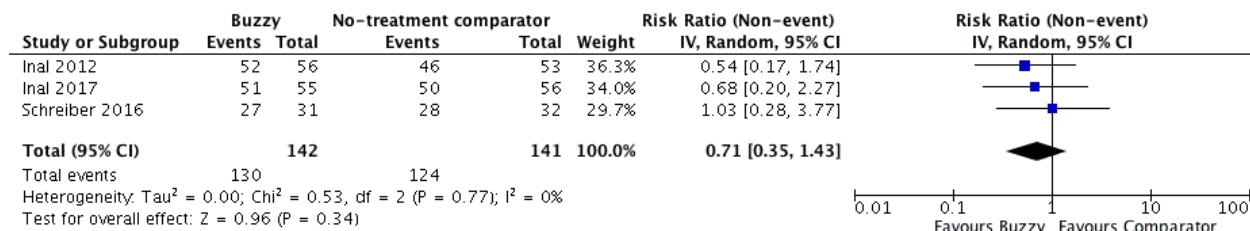
Supplemental Figure 3. – Analysis 1.4., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 4
 Parent-reported procedural anxiety



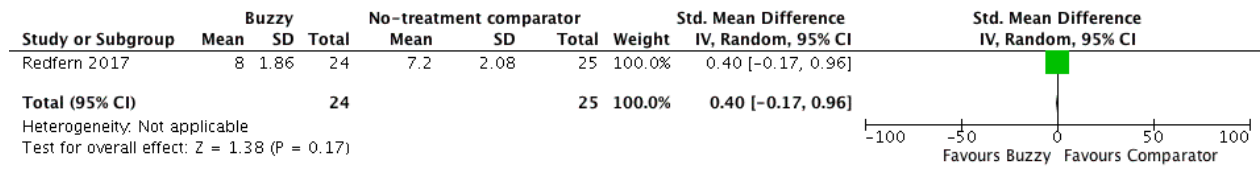
Supplemental Figure 4. – Analysis 1.5., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 5 Observer-reported procedural anxiety.



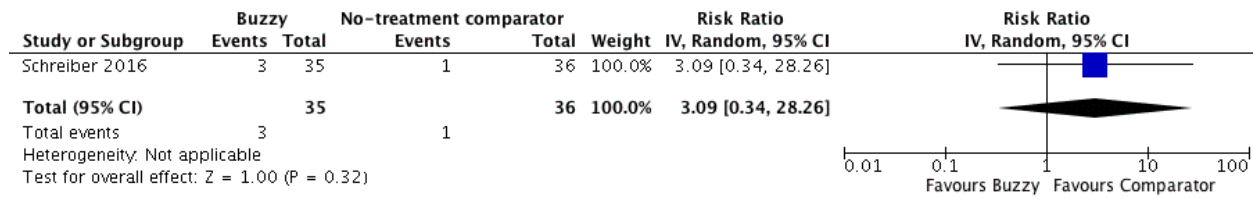
Supplemental Figure 5. – Analysis 1.6., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 6
 Success of the procedure at first attempt



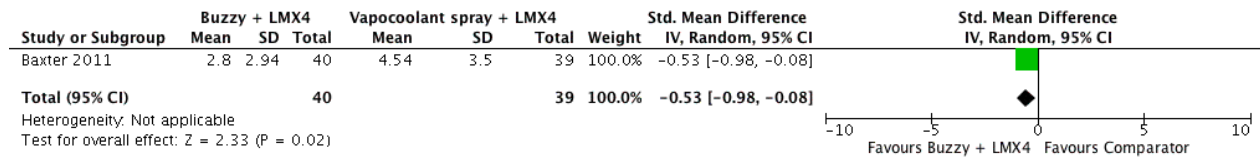
Supplemental Figure 6. – Analysis 1.7., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 7 Satisfaction



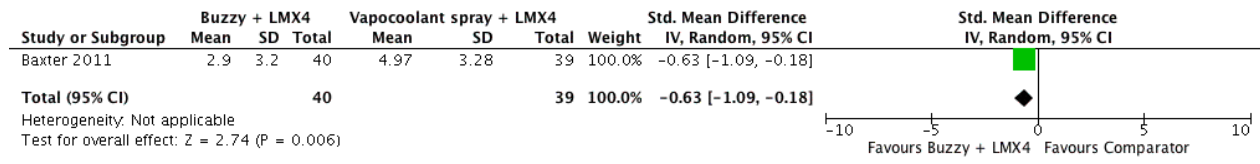
Supplemental Figure 7. – Analysis 1.8., Comparison 1 Buzzy vs No-treatment comparator, Outcome 8 Occurrence of adverse event/side effect



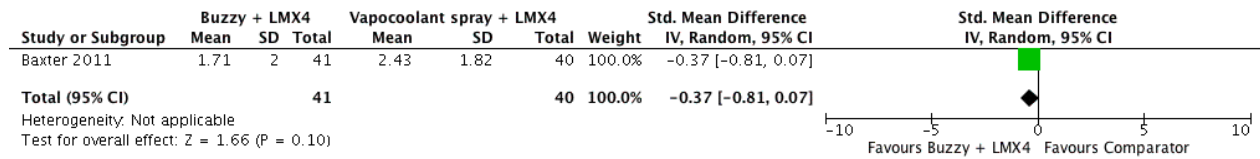
Supplemental Figure 8. – Analysis 2.1., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 1 Self-reported procedural pain.



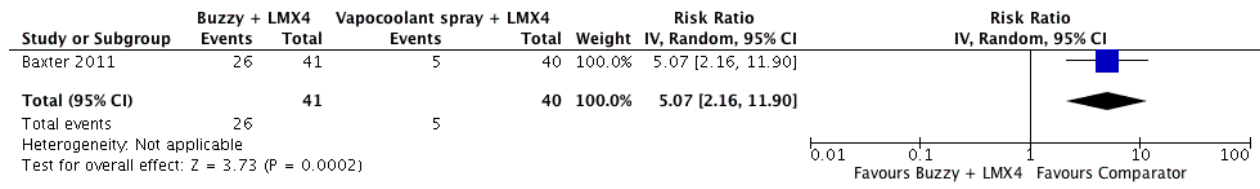
Supplemental Figure 9. – Analysis 2.2., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 2 Parent-reported procedural pain.



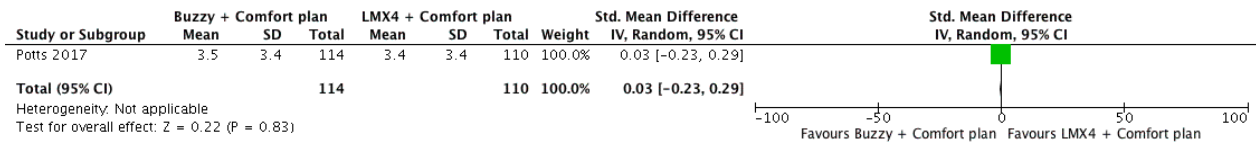
Supplemental Figure 10. – Analysis 2.3., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 3 Behavioral measures – Procedural anxiety.



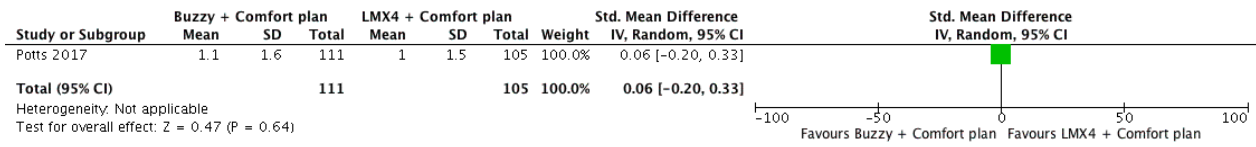
Supplemental Figure 11. – Analysis 2.4., Comparison 2 Buzzy + topical anesthetic vs Vapocoolant spray + topical anesthetic, Outcome 4 Success of the procedure at first attempt



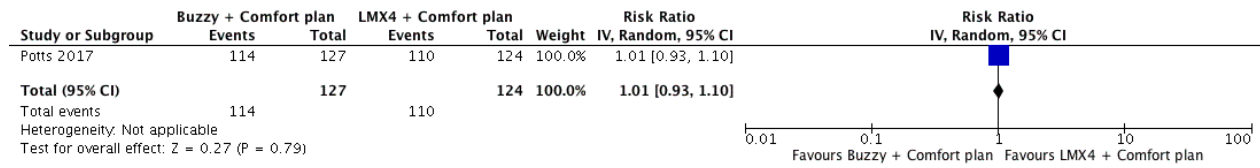
Supplemental Figure 12. – Analysis 3.1., Comparison 3 Buzzy + Comfort plan vs Topical anesthetic + Comfort plan, Outcome 1 Self-reported procedural pain.



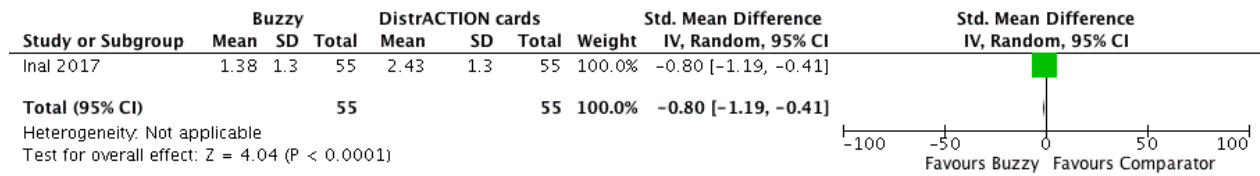
Supplemental Figure 13. – Analysis 3.2., Comparison 3 Buzzy + Comfort plan vs Topical anesthetic + Comfort plan, Outcome 2 Behavioral measures – Procedural pain.



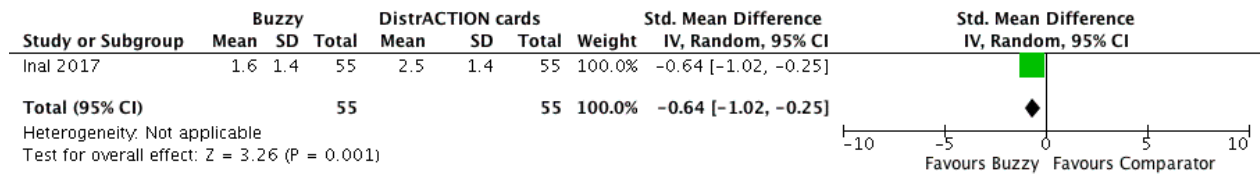
Supplemental Figure 14. – Analysis 3.3., Comparison 3 Buzzy + Comfort plan vs Topical anesthetic + Comfort plan, Outcome 3 Success of the procedure at first attempt.



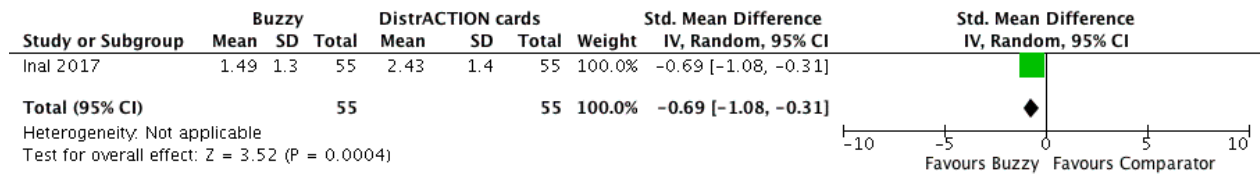
Supplemental Figure 15. – Analysis 4.1., Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards, Outcome 1 Self-reported procedural pain.



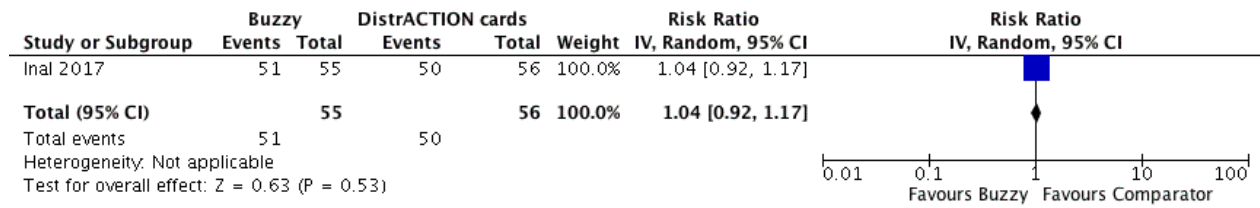
Supplemental Figure 16. – Analysis 4.2., Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards, Outcome 2 Parent-reported procedural pain.



Supplemental Figure 17. – Analysis 4.3., Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards, Outcome 3 Observer-reported procedural pain.

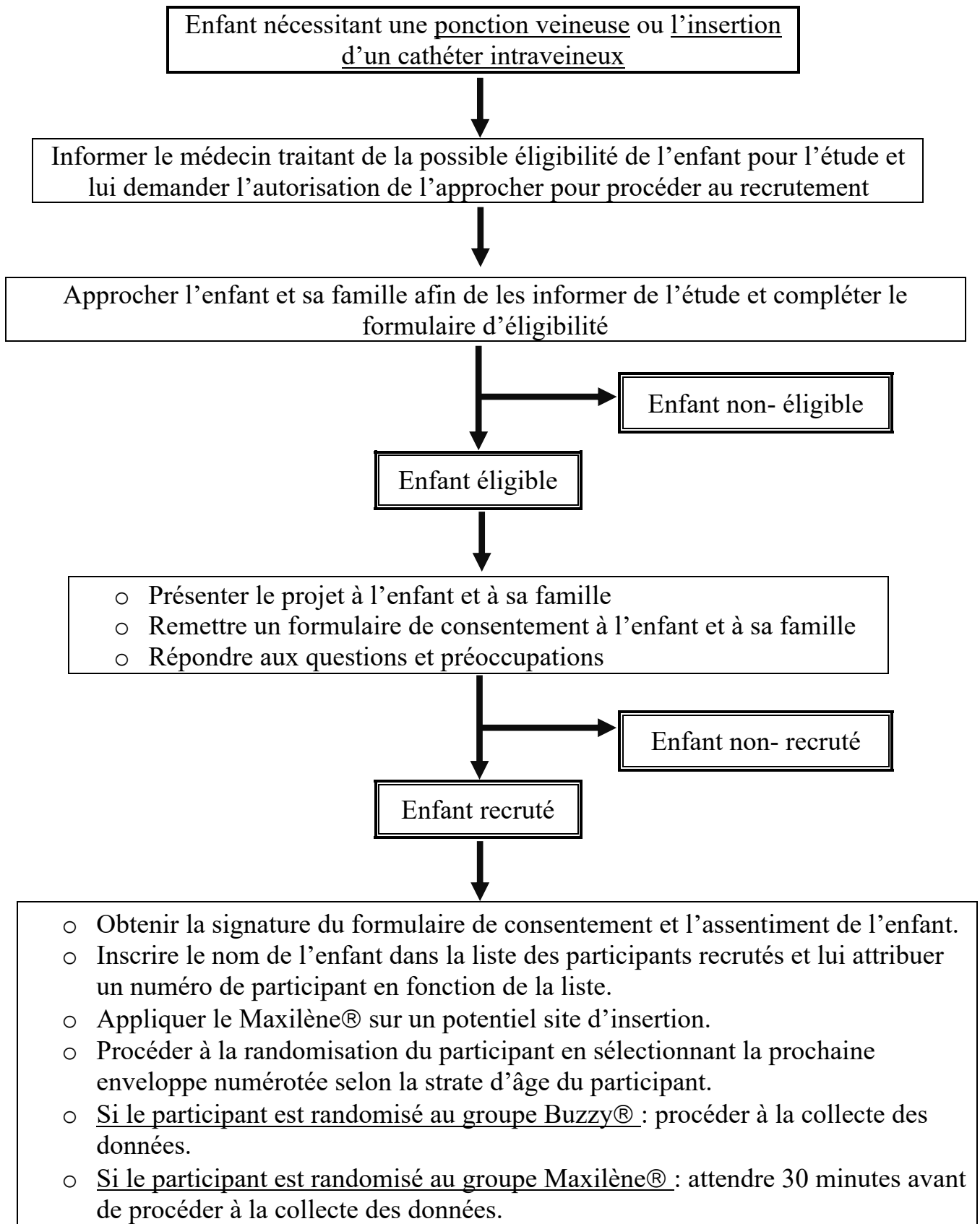


Supplemental Figure 18. – Analysis 4.4, Comparison 4 Buzzy vs DistrACTION cards, Outcome 4 Success of the procedure at first attempt.



S

Annexe B. Procédure à suivre pour le recrutement



Annexe C. Formulaire d'éligibilité

Efficacité d'un dispositif (Buzzy®) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur d'enfants et d'adolescents lors de procédures impliquant des aiguilles

Date: ____ / ____ / ____ Numéro de dossier: _____
 jj mm aaaa

Critères d'inclusion

- | | OUI | NON |
|---|--------------------------|--------------------------|
| • Enfant ou adolescent étant âgé entre 4 et 17 ans | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Enfant ou adolescent nécessitant une ponction veineuse ou l'insertion d'un cathéter intraveineux (IV) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Enfant ou adolescent ayant la capacité de parler et comprendre le français ou l'anglais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Enfant ou adolescent étant accompagné d'au moins un parent ou tuteur légal étant en mesure de comprendre, parler, lire et écrire le français ou l'anglais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Critères d'exclusion

- | | OUI | NON |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Enfant ou adolescent présentant un déficit cognitif diagnostiqué | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Enfant ou adolescent n'étant pas en mesure de faire un auto-évaluation de sa douleur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Enfant ou adolescent étant dans un état de santé critique ou instable nécessitant une prise en charge médicale immédiate | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Éligibilité

- | | OUI | NON |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Le patient est-il éligible à participer à l'étude (i.e répond à tous les critères d'inclusion et ne présente aucun critère d'exclusion). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Le patient a-t-il été recruté? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Si non, explicitez la raison: _____

Annexe D. Formulaire d'information et de consentement



FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Titre du projet de recherche :

Efficacité d'un dispositif (Buzzy®) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur et de l'anxiété d'enfants et d'adolescents lors de procédures impliquant des aiguilles.

Chercheurs :

Investigateur principal : Ariane Ballard, inf.PhD(c), Université de Montréal.

Chercheur responsable : Sylvie Le May, inf.PhD, Professeur titulaire, Université de Montréal.

Co-chercheurs : Evelyne Doyon-Trottier, MD.FRCPC et Benoit Bailey, MD.FRCPC, Département d'urgence, CHU Ste-Justine.

Source de financement :

Réseau de Recherche en Interventions en Sciences Infirmières du Québec (RRISIQ).

Invitation à participer à un projet de recherche

La Direction des soins infirmiers (DSI) ainsi que le département d'urgence du CHU Ste-Justine participent à des projets de recherche dans le but d'améliorer le soulagement de la douleur et de l'anxiété chez les enfants ayant à subir des procédures impliquant des aiguilles (ponctions veineuses, insertion de cathéter intraveineux). C'est ainsi que nous sollicitons aujourd'hui la participation de votre enfant. Nous vous invitons à lire ce formulaire d'information afin de décider si vous êtes intéressé à ce que votre enfant participe à ce projet de recherche. N'hésitez pas à poser des questions et prenez tout le temps nécessaire pour prendre votre décision. Nous encourageons les parents à inclure leur enfant dans la discussion et la prise de décision dans la mesure où l'enfant peut comprendre. Dans ce formulaire « vous » signifie vous-même ou votre enfant.

La nature du projet de recherche

Contexte et pertinence de la recherche :

En raison de sa condition de santé, votre enfant nécessite une procédure impliquant des aiguilles, soit une ponction veineuse ou bien l'insertion d'un cathéter intraveineux. Ces procédures peuvent être à l'origine de douleur et d'anxiété. Des études ont démontré que l'utilisation de la combinaison du froid et de la vibration lors d'une de ces procédures pourrait permettre de contrôler le niveau de douleur et d'anxiété de votre enfant.

Objectif de la recherche :

Nous vous invitons, vous et votre enfant à participer à un projet de recherche qui vise à comparer l'efficacité d'un dispositif combinant le froid et la vibration (Buzzy®) sur l'intensité de la douleur et l'anxiété lors d'une procédure impliquant des aiguilles (ponctions veineuses/insertion de cathéter intraveineux) par rapport au traitement standard établi dans le département, soit l'application d'un anesthésique topique (Maxilène®). Le Maxilène® est un médicament qui se présente sous forme de crème et qui est utilisé pour « geler » la peau avant une procédure. On ressent les effets de ce médicament 30 minutes après son application.

Nombre de participants au projet de recherche

Nous estimons qu'environ 346 enfants prendront part à ce projet de recherche, soit 173 par groupe.

Déroulement du projet de recherche

Une fois le formulaire de consentement complété par le parent ou le tuteur, votre enfant recevra l'une des deux interventions à l'étude, soit le traitement expérimental (Buzzy®) ou soit le traitement standard (anesthésique topique Maxilène®).

- Traitement expérimental : Les participants du groupe expérimental recevront le dispositif Buzzy® (voir image ci-dessous). Ce dispositif à l'aspect ludique de 8x5x2.5 cm est réutilisable et contient un moteur vibrant alimenté par batteries et des ailes contenant 18 grammes de glace. Juste avant la procédure, le dispositif sera appliqué 5 cm au-dessus du site d'insertion et sera maintenu en place tout au long de la procédure douloureuse à l'aide d'un garrot. Le dispositif sera retiré une fois que la procédure douloureuse sera terminée.



- Traitement standard: Les participants du groupe contrôle recevront l'intervention ayant été démontrée comme étant la plus efficace jusqu'à présent pour la gestion de la douleur et de l'anxiété lors de procédure impliquant des aiguilles. Il s'agit de l'application d'un anesthésique topique (le Maxilène®) au niveau du site d'insertion 30 minutes avant la procédure. Le Maxilène® est un médicament sous forme de crème permettant de « geler » la peau avant une procédure. Il s'agit également du traitement standard établi dans le département d'urgence du CHU Ste-Justine.

En termes de participation au projet, le traitement expérimental (dispositif Buzzy®) nécessite moins de temps que le traitement standard (anesthésique topique Maxilène®). De manière plus précise, le traitement expérimental n'augmente pas le temps nécessaire à l'exécution de la procédure, alors que le traitement standard nécessite un temps d'application de 30 minutes.

L'infirmière de recherche procédera à la collecte des données avant, pendant et après la procédure douloureuse. Vous et votre enfant aurez à remplir un court questionnaire de satisfaction après la procédure. Chacun des questionnaires prend environ 5 minutes à compléter. L'infirmière de recherche

communiquera également avec vous via téléphone 24 heures après la procédure afin de procéder à une évaluation de la mémoire de la douleur de votre enfant suite à la procédure douloureuse. Pour ce faire, une échelle de la douleur en version papier vous sera remis afin que l'infirmière de recherche puisse procéder à l'évaluation de la mémoire de la douleur de votre enfant par téléphone.

Risques associés à ce projet de recherche

- Groupe expérimental (Buzzy®) : Il n'y a aucun risque associé à la participation à cette recherche.
- Groupe contrôle (Maxilène®) : L'application d'une crème anesthésique sur la peau comme le Maxilène® pourrait être à l'origine d'effets secondaires locaux, tels que des rougeurs, des démangeaisons, de l'œdème ainsi que de la pâleur au site d'insertion.

Avantages associés à ce projet de recherche

Nous espérons que les participants qui recevront le traitement expérimental bénéficieront d'un soulagement de la douleur et de l'anxiété au moins aussi efficace que les participants qui recevront le traitement standard. Toutefois, nous ne pouvons pas le garantir. Les participants qui recevront le traitement standard, quant à eux, ne bénéficieront pas d'autres bénéfices que ceux ayant déjà été démontrés. Nous espérons également que les connaissances acquises grâce à ce projet de recherche seront utiles à d'autres enfants.

L'alternative si vous n'êtes pas intéressé à participer à ce projet de recherche

Si vous n'êtes pas intéressé à participer à ce projet de recherche, vous avez la possibilité de recevoir le traitement standard établi dans le département d'urgence, soit l'application d'une crème anesthésique sur la peau, le Maxilène®. Vous êtes également libre de refuser de recevoir le traitement standard.

Confidentialité

Tous les renseignements recueillis demeureront confidentiels dans les limites prévues par la loi. Pour ce faire, l'identité de votre enfant sera protégée en remplaçant son nom par un code de recherche. L'ensemble des renseignements seront mis sous clé dans le bureau de Dre Sylvie Le May, chercheuse responsable de l'étude et seront conservés pour une durée de sept ans après la fin du projet de recherche.

Afin de vérifier le bon déroulement de la recherche et d'assurer votre protection, il est possible qu'un délégué du comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine et/ou un représentant de l'organisme subventionnaire (le RRISIQ) consulte le dossier de recherche et le dossier médical de votre enfant. Ils adhèrent tous à une politique de confidentialité.

Si les résultats généraux de ce projet de recherche sont publiés ou présentés lors de conférences scientifiques, votre nom et vos autres renseignements personnels ne seront pas divulgués.

Liberté de participation

La participation à ce projet de recherche est libre et volontaire. Ainsi, vous êtes libre de refuser de participer à ce projet et vous pouvez décider de cesser de participer au projet de recherche à n'importe quel moment. Si vous refusez de participer au projet de recherche ou bien si vous vous retirez, la qualité des soins offerts à votre enfant ne sera nullement affectée.

Personnes-ressources

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable, soit Dre Sylvie Le May au 514-345-4931, poste 4938.

Pour tout renseignement sur les droits de votre enfant à titre de participant à ce projet de recherche, vous pouvez contacter Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services du CHU Ste-Justine au 514-345-4749.

Informations supplémentaires sur le projet de recherche

Une description de cet essai clinique sera disponible au <http://www.clinicalTrials.gov>, conformément aux dispositions de la loi américaine et canadienne. Ce site ne renfermera aucune information pouvant vous identifier. Au plus, le site présentera un sommaire des résultats. Vous pouvez y effectuer une recherche en tout temps.

Vous pourrez demander un résumé des résultats du projet de recherche. Toutefois, ceux-ci ne seront disponibles que lorsque le projet sera entièrement terminé.

Comité d'éthique de la recherche

Le comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi.

ASSENTIMENT ET CONSENTEMENT

Titre du projet de recherche : Efficacité d'un dispositif (Buzzy®) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur et de l'anxiété d'enfants et d'adolescents lors de procédures impliquant des aiguilles.

On m'a expliqué la nature et le déroulement du projet de recherche. J'ai pris connaissance du formulaire de consentement et on m'en a remis un exemplaire. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu. Après réflexion, j'accepte que moi et mon enfant participions à ce projet de recherche.

En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs de leur responsabilité légale et professionnelle advenant une situation qui vous causerait préjudice.

Nom de l'enfant	Assentiment de l'enfant capable de	Date
	comprendre la nature du projet	

(JJ/M/AAAA)

Signature/assentiment verbal obtenu par :

Nom du parent/tuteur (Lettres moulées)	Consentement (signature) (JJ/M/AAAA)	Date
---	---	------

J'ai expliqué au participant et/ou à son parent/tuteur tous les aspects pertinents de la recherche et j'ai répondu aux questions qu'ils m'ont posées. Je leur ai indiqué que la participation au projet de recherche est libre et volontaire et que la participation peut être cessée en tout temps.

Nom de la personne ayant obtenu le consentement	Signature (JJ/M/AAAA)(Lettres moulées)	Date
--	---	------

Annexe E. Formulaire de collecte de données

Efficacité d'un dispositif (Buzzy®) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur d'enfants et d'adolescents lors de procédures impliquant des aiguilles

Date : ____ / ____ / ____
 jj mm aaaa

Temps de mesure #1 (T-0 - Avant la randomisation du participant)

Âge : _____ (en années)

Sexe : Féminin Masculin

Raison de la consultation : _____

Type de procédure impliquant des aiguilles qui sera effectué :

- Ponction veineuse
 Cathéter intraveineux (IV)

Expérience(s) antérieure(s) de procédure(s) impliquant des aiguilles :

- Oui (excluant les vaccins)
 Non
 Ne sait pas

Analgsie au cours des 4 dernières heures :

- Oui
 Non
 Ne sait pas

Si oui, indiquez quel type d'analgsie : _____ (nom du médicament)

Temps de mesure #2 (T-1 - 5 minutes avant la procédure)

Professionnel de la santé exerçant la procédure impliquant des aiguilles :

- Infirmière
- Infirmière auxiliaire
- Technicienne en laboratoire

Nombre d'années d'expérience du professionnel de la santé :

- < 5 ans
- ≥ 5 ans

Douleur pré-procédurale :

- CAS : _____/10 (auto-évaluation)
Instruction : L'extrémité blanche représente « aucune douleur » alors que l'extrémité rouge représente la « pire douleur imaginable ». Place le curseur à l'endroit représentant le plus le niveau de douleur que tu éprouves actuellement.
- FPS-R : _____/10 (auto-évaluation)
Instruction : Ces visages représentent les différents niveaux de douleur qu'il est possible de ressentir. Le premier visage (celui à l'extrémité gauche) représente « aucune douleur » alors que le dernier visage (celui à l'extrémité droite) représente la « pire douleur imaginable ». Pointe le visage qui représente le plus à quel point tu as de la douleur présentement.

Détresse/peur pré-procédurale :

- CFS : _____/4 (auto-évaluation)
Instruction : Ces visages représentent les différents niveaux de peur qu'il est possible de ressentir. Le premier visage (celui à l'extrémité gauche) n'a pas peur du tout, le second visage a un peu plus peur, le troisième a encore plus peur et le dernier visage (celui à l'extrémité droite) ressent la plus grande peur possible. Regarde ces 5 visages et choisit celui qui démontre le plus la peur que tu ressens face à la procédure qui s'en vient (procédure impliquant des aiguilles).
- PBCL : _____/40 (hétéro-évaluation)
Instruction : Répondre aux 8 énoncés selon l'échelle de Likert en 5 points allant de « 1-Very mild » à « 5-Extremely intense » et indiquez le score total.

Temps de mesure #3 (T-2 - Pendant la procédure)

Si le participant est randomisé dans le groupe expérimental (Buzzy®) :

- Installation adéquate du dispositif (environ 5 cm au-dessus du site d'insertion) :
 Oui
 Non
- Maintien du dispositif en place tout au long de la procédure :
 Oui
 Non

Si le participant est randomisé dans le groupe contrôle (Maxilène®)

- Respect du temps d'application nécessaire de 30 minutes
 Oui
 Non

Détresse/peur per-procédurale :

- PBCL : _____/40 (hétéro-évaluation)
Instruction : Répondre aux 8 énoncés selon l'échelle de Likert en 5 points allant de « 1-Very mild » à « 5-Extremely intense » et indiquez le score total.

Site de la procédure :

- Pli du coude
- Main
- Autre : _____

Présence des parents/tuteurs durant la procédure :

- Un parent/tuteur
- Deux parents/tuteurs
- Aucun parent/tuteur

Position de l'enfant durant la procédure :

- Assis
- Assis sur son parent/tuteur
- Décubitus dorsal
- Décubitus dorsal contre son gré
- Autre : _____

Recours à des restrictions physiques durant la procédure :

- Oui
- Non

Recours à d'autres interventions non-pharmacologiques durant la procédure (ex : distraction):

- Oui
- Non

Si oui, laquelle/lesquelles : _____

Temps de mesure #4 (T-3 — Immédiatement après la procédure)

Heure à laquelle s'est terminée la procédure : _____ : _____ (24 heures)

Douleur per-procédurale :

- CAS : _____/10 (auto-évaluation)

Instruction : L'extrémité blanche représente « aucune douleur » alors que l'extrémité rouge représente la « pire douleur imaginable ». Place le curseur à l'endroit qui représente le plus le niveau de douleur que tu as éprouvé pendant la procédure impliquant des aiguilles.

- FPS-R : _____ 10 (auto-évaluation)

Instruction : Ces visages représentent les différents niveaux de douleur qu'il est possible de ressentir. Le premier visage (celui à l'extrémité gauche) représente « aucune douleur » alors que le dernier visage (celui à l'extrémité droite) représente la « pire douleur imaginable ». Pointe le visage qui représente le plus la douleur que tu as ressentie pendant la procédure impliquant des aiguilles.

Détresse/peur per-procédurale :

- CFS : _____/4 (auto-évaluation)

Instruction : Ces visages représentent les différents niveaux de peur qu'il est possible de ressentir. Le premier visage (celui à l'extrémité gauche) n'a pas peur du tout, le second visage a un peu plus peur, le troisième a encore plus peur et le dernier visage (celui à l'extrémité droite) ressent la plus grande peur possible. Regarde ces 5 visages et choisis celui qui démontre le plus la peur que tu as ressentie pendant la procédure impliquant des aiguilles.

Succès de la procédure au premier essai :

Oui

Non

Si non :

- Indiquez le nombre d'essai(s) nécessaire : _____
- Indiquez l'intervention(s) utilisée(s) pour les autres essais : Buzzy® Maxilène®

Temps de mesure #6 (T-5 — 24 heures après la procédure)

Moyen de communication utilisé pour rejoindre les participants 24 heures après la procédure :

- Appel téléphonique
- Messagerie texte
- Courriel

Réponse obtenue :

- Oui : Date ____ / ____ / ____ Heure : ____ : ____
- Non (impossibilité de joindre le patient)

Le participant a-t-il été joint plus de 24 heures (± 6 heures) après la procédure ?

- Oui
- Non
- Non-applicable

Mémoire de la douleur :

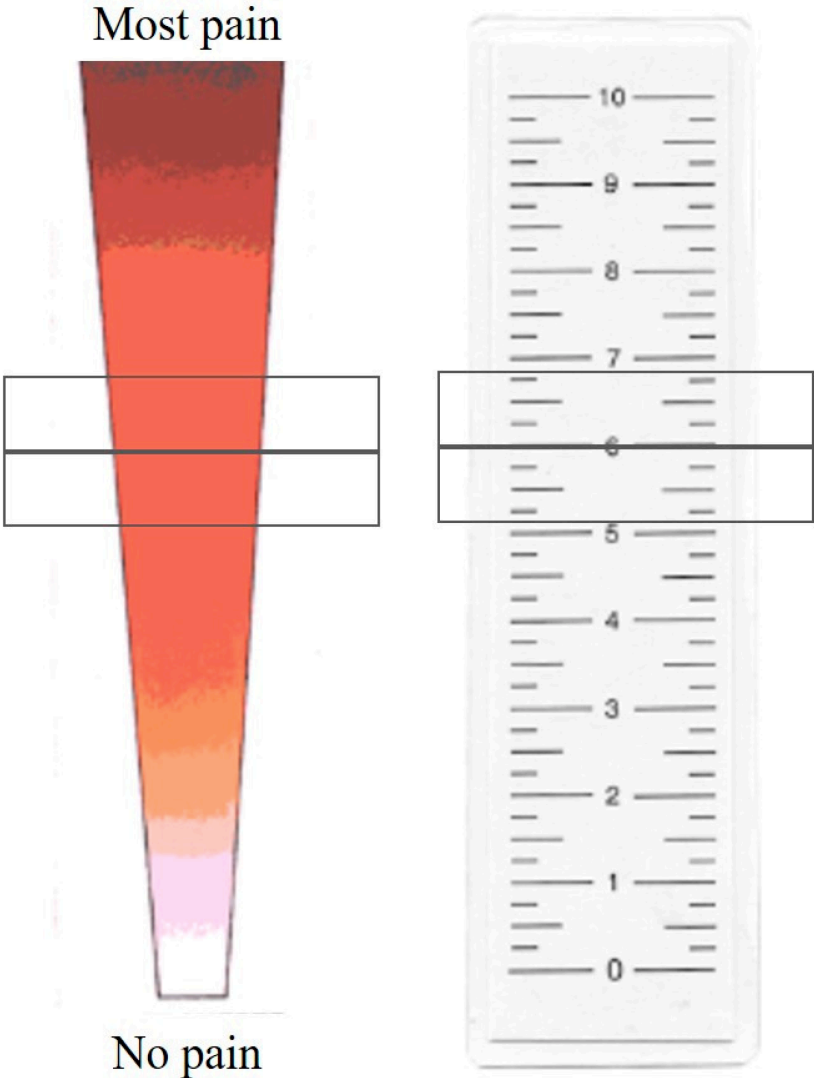
- FPS-R : ____ /10

Instruction : Demandez aux parents/tuteurs de demander à leur enfant de pointer le visage qui représente le plus la douleur qu'il a ressentie hier lors de la procédure impliquant des aiguilles. Au besoin, rappelez que les visages représentent les différents niveaux de douleur qu'il est possible de ressentir. Le premier visage (celui à l'extrémité gauche) représente « aucune douleur » alors que le dernier visage (celui à l'extrémité droite) représente la « pire douleur imaginable ».

Commentaires sur le déroulement de l'étude

Commentaires :

Annexe F. Color Analogue Scale (McGrath et al., 1996)



Annexe G. Procedure Behavior Check List (LeBaron & Zeltzer, 1984)

Behavioral Category	Definition	1 very mild	2 mild	3 moderate	4 slightly intense	5 extremely intense
Muscle tension	Displays any of the following behaviors: eyes shut tight, clenched jaw, body stiffness, clenched fists, or gritted teeth (e.g., contraction of any observable body part)					
Screaming	Raises voice or yells with sound or words					
Crying	Displays tears or sobs					
Restraint used	Has to be held down by someone or has heavy tape placed across legs onto table					
Pain verbalized	Says "ow," "ouch," or comments about hurting (e.g., "you're hurting me")					
Anxiety verbalized	Says "I'm scared" or "I'm afraid"					
Verbal stalling	Expresses verbal delay ("stop . . . I'm not ready . . . I want to tell you something." etc.)					
Physical resistance	Moves around, will not stay in position or tries to climb off table					
Total						

Annexe H. Children's Fear Scale (McMurtry et al., 2011)

08-04-2011

Children's Fear Scale (CFS; McMurtry et al., 2011)

Instructions for Children: "These faces are showing different amounts of being scared. This face [point to the left-most face] is not scared at all, this face is a little bit more scared [point to second face from left], a bit more scared [sweep finger along scale], right up to the most scared possible [point to the last face on the right]. Have a look at these faces and choose the one that shows how scared you were during [the needle]."

Instructions for Parents: "These faces are showing different levels of anxiety. This face [point to the left-most face] shows no anxiety at all, this faces shows a little bit more [point to second face from left], a bit more [sweep finger along scale], right up to extreme anxiety [point to the last face on the right]. Have a look at these faces and choose the one that shows how much anxiety you felt during [the needle]."

Score the chosen face from 0 to 4.

Sources: Please cite the CFS Initial Validation Study: McMurtry, C.M., Noel, M., Chambers, C.T., McGrath, P.J. (2011). Children's fear during procedural pain: Preliminary investigation of the Children's Fear Scale. *Health Psychology, Advanced Access Online*. **Adapted from the (adult) Faces Anxiety Scale:** McKinley, S., Coote, K., & Stein-Parbury, J. S. (2003). Development and testing of a faces scale for the assessment of anxiety in critically ill patients. *Journal of Advanced Nursing*, 41, 73-79. **For more information:** contact C. Meghan McMurtry at cmcmurtr@uoguelph.ca

0

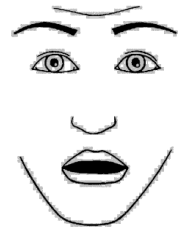
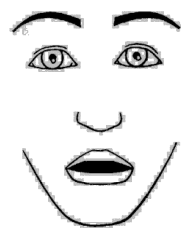
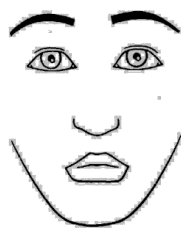
1

2

3

4

Cut/fold on Dotted Line



Annexe I. Questionnaire de satisfaction - Infirmières

<p>Questionnaire sur la satisfaction des infirmiers/infirmières et technicien(ne)s de laboratoire Projet Buzzy®</p>

Projet de recherche : Efficacité d'un dispositif (Buzzy®) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur d'enfants et d'adolescents lors de procédures impliquant des aiguilles.

Vous êtes invité à compléter ce questionnaire de satisfaction si vous avez effectué une ou plusieurs procédures impliquant des aiguilles chez un ou plusieurs enfant(s)/adolescent(s) ayant accepté de participer à l'étude dont **l'objectif est de comparer le dispositif® Buzzy® et l'anesthésique topique Maxilène® pour la gestion de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles.**

Nous aimerions connaître votre niveau de satisfaction par rapport à ces deux interventions. Pour chacune de ces deux interventions, veuillez encercler le chiffre qui représente le plus votre niveau de satisfaction. Si vous n'avez pas eu l'occasion d'utiliser l'une ou l'autre des interventions, veuillez l'indiquer à l'endroit échéant.

La participation à cette étude est libre et volontaire. Vous êtes donc libre de refuser de remplir ce questionnaire de satisfaction. Si vous acceptez de remplir ce questionnaire, l'ensemble des informations recueillies demeureront confidentielles. En remplissant ce questionnaire, vous consentez à l'étude.

Questionnaire sur la satisfaction des infirmiers/infirmières et technicien(ne)s de laboratoire

Titre professionnel :

Infirmier/Infirmière Infirmier/infirmière auxiliaire Technicien(ne) en laboratoire

Intervention : dispositif Buzzy®

Utilisation du dispositif Buzzy® : Oui Non

Nombre d'utilisations : 0-5 fois 5-10 fois 10-15 fois Plus de 15 fois

Énoncés	Fortement en désaccord	En désaccord	En accord	Fortement en accord
Le dispositif Buzzy® a aidé l'enfant à contrôler sa douleur	1	2	3	4
Le dispositif Buzzy® a aidé l'enfant à contrôler sa détresse/peur	1	2	3	4
Le dispositif Buzzy® a permis à l'enfant de coopérer durant la procédure	1	2	3	4
Je réutiliserais le dispositif Buzzy® lors d'autres procédures	1	2	3	4
Le dispositif Buzzy® est une intervention adaptée aux services d'urgence	1	2	3	4

1= Fortement en désaccord

2= En désaccord

3= En accord

4= Fortement en accord

Intervention : anesthésique topique Maxilène®

Utilisation du Maxilène® (dans le cadre du présent projet) : Oui Non

Nombre d'utilisations : 0-5 fois 5-10 fois 10-15 fois Plus de 15 fois

Énoncés	Fortement en désaccord	En désaccord	En accord	Fortement en accord
Le Maxilène® a aidé l'enfant à contrôler sa douleur	1	2	3	4
Le Maxilène® a aidé l'enfant à contrôler sa détresse/peur	1	2	3	4
Le Maxilène® a permis à l'enfant de coopérer durant la procédure	1	2	3	4
Je réutiliserais le Maxilène® lors d'autres procédures	1	2	3	4
Le Maxilène® est une intervention adaptée aux services d'urgence	1	2	3	4

1= Fortement en désaccord

2= En désaccord

3= En accord

4= Fortement en accord

Votre préférence : dispositif Buzzy® Maxilène®

Annexe J. Faces Pain Scale – Revised (Hicks et al., 2001)

FPS-R - Canada/French - Version of 03 Mar 14 - Mapi.
ID7858 / FPS-R_AU2.0_fra-CA.doc

Échelle des visages pour évaluer la douleur – révisée (FPS-R)

Dans les instructions qui suivent, dites « mal » ou « douleur », selon ce qui semble convenir à un enfant en particulier.

« Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage [montrer celui de gauche] montre quelqu'un qui n'a **pas mal du tout**. Ces visages [les montrer un à un, de gauche à droite] montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci [montrer celui de droite] qui montre quelqu'un qui a **très très mal**. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal [en ce moment]. »

Veillez attribuer une des notes suivantes au visage choisi : **0, 2, 4, 6, 8 ou 10**, en notant de gauche à droite, sachant que 0 correspond à « pas mal du tout » et 10 correspond à « très très mal ». N'utilisez pas les mots « heureux » ou « triste ». Précisez bien qu'il s'agit de comment l'enfant se sent, pas de l'apparence de son visage.

Permission d'utilisation. Les droits d'auteur du FPS-R appartiennent à l'International Association for the Study of Pain (IASP) © 2001. Ce matériel peut être photocopié pour une **utilisation non commerciale à des fins cliniques, éducatives et pour la recherche**. Pour reproduire le FPS-R dans un journal, un livre ou sur une page Web, ou pour tout usage commercial de l'échelle, veuillez demander la permission à l'IASP en ligne au www.iasp-pain.org/FPS-R.

Sources. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001;93:173-183. Bieri D, Reeve R, Champion GD, Addicoat L, Ziegler J. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990;41:139-150.

(Pliez le long de la ligne pointillée)

10

8

6

4

2

0



Annexe K. Approbation éthique



Le 19 avril 2017

Madame Sylvie Le May
CHU Sainte-Justine

Objet	Approbation éthique initiale - CÉR
	2017-1405 Efficacité d'un dispositif (Buzzy) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur et de l'anxiété d'enfants et d'adolescents lors de procédures impliquant des aiguilles. Ariane Ballard; Evelyne Doyon-Trottier; Benoit Bailey

Madame,

Le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine, à sa réunion plénière tenue le 08 décembre 2016, a évalué le projet mentionné en rubrique. Suite à vos réponses satisfaisantes, le Comité accorde son approbation éthique en date du 04 avril 2017.

Ce dernier confirme avoir assuré l'examen de convenance du projet. L'examen scientifique a été réalisé par la Faculté des sciences infirmières de l'Université de Montréal.

Les documents suivants ont été approuvés:

- Protocole de recherche non daté
- Formulaire d'information et de consentement non daté
- Approche à utiliser avant, pendant, et après l'utilisation du dispositif Buzzy nono daté
- Questionnaire socio-démographique et clinique non daté
- Échelle des visages révisés non daté
- Color Analogue Scale non daté (CAS)
- Procedure Behavior Check List nono daté (PBCL)
- Children's Fear Scale (CFS)
- Questionnaire de satisfaction des enfants sur le dispositif Buzzy non daté
- Questionnaire sur la satisfaction des infirmières dace à l'utilisation du dispositif Buzzy non daté
- Questionnaire sur la satisfaction des parents face à l'utilisation du dispositif Buzzy non daté

Le formulaire d'information et de consentement estampillé a été déposé dans le dossier du projet. Nous vous prions de vous servir de cette version estampillée.

Nous avons également pris connaissance de la « Séquence de la collecte de données » et des « Co-variables, instruments de mesure et temps de mesure ».

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réévalués annuellement. Le début de votre approbation sera effective jusqu'au 04 avril 2018. Il est de votre responsabilité de soumettre une demande au comité pour que l'approbation éthique soit renouvelée avant la date d'expiration. Il est également de votre responsabilité d'aviser le comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet et/ou de tout événement grave et inattendu susceptible d'augmenter le niveau de risque ou d'influer sur le bien-être du participant.

Considérez que pour une collaboration avec un tiers impliquant des transferts de fonds ou de données/matériel biologique, une entente (contrat) est nécessaire. Celle-ci doit être générée par le Bureau des ententes de recherche.

Ce projet pourra commencer dans nos murs après que vous aurez obtenu l'autorisation du Dr Marc Girard, directeur des Affaires médicales, universitaires et de l'UETMIS, qui agit comme personne formellement mandatée par l'établissement pour autoriser la réalisation des projets de recherche au CHU Sainte-Justine.

A noter que :

- Le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (numéro FWA00021692) est désigné par le gouvernement du Québec (MSSS).
- La composition de ce comité d'éthique pour la recherche satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
- Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités d'une manière conforme aux Bonnes pratiques cliniques, à l'Énoncé politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, au Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, aux lois et règlements applicables au Québec et au Canada, ainsi qu'aux standards américains énoncés par le Code of Federal Regulations.

En vous souhaitant du succès dans la réalisation de votre projet,

Me Geneviève Cardinal
Présidente
Comité d'éthique de la recherche

Annexe L. Autorisation relative à un essai expérimental



Health
Canada Santé
Canada

Direction des produits thérapeutiques
11 avenue Holland, 2ème étage
Indice d'adresse: 3002A
Ottawa, ON K1A 0K9

Date : **NOV 27 2017**

N° de demande : 272708

Sylvie Le May
Professeur Titulaire
CTR de Recherche du CTR Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine
3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Local A-548 (Roulotte)
Montreal QC H3T 1C5

Autorisation relative à un essai expérimental - Classe II

Chère Sylvie Le May,

La présente fait suite à votre demande d'autorisation pour la vente d'un instrument médical pour essai expérimental au Canada, reçue le 2017-09-07, (et informations additionnel reçue le <date>), le tout présenté conformément à la partie III du *Règlement sur les instruments médicaux*. Cette lettre porte sur ce qui suit:

Protocole: Efficacité d'un dispositif (Buzzy®) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur d'enfants et d'adolescents lors de procédures impliquant des aiguilles.

Date : Version 1, Août 2017

Objectif: Évaluer l'efficacité d'un dispositif (Buzzy□) combinant le froid et la vibration pour la gestion de la douleur lors de procédures impliquant des aiguilles chez des enfants et des adolescents.

Consentement éclairé : Version 1, Avril 2017

Instrument: Buzzy

No. d'unités: 10 (dix)

No. de sujets: 346 (trois cent quarante-six)

Nous avons examiné les renseignements et nous autorisons MMJ LABS, en vertu de l'article 83 du *Règlement sur les instruments médicaux*, à vendre l'instrument susmentionné aux institutions énumérés dans l'annexe I ci-jointe.

S'il vous plaît veuillez noter que l'autorisation de cet essai expérimental ne doit pas être interprétée comme une acceptation par Santé Canada que les données obtenues à partir de l'essai seront considérées comme suffisantes pour répondre aux exigences d'octroi d'une licence.

Les articles 86, 87 et 88 du *Règlement sur les instruments médicaux* fixent des exigences supplémentaires en matière de publicité, de tenue de dossiers et d'étiquetage des instruments utilisés pour les essais expérimentaux. Veuillez aviser le Bureau de toute autre modification apportée à l'instrument, au protocole ou à la liste des chercheurs. Vous devez signaler, au moyen d'une nouvelle demande, toutes les modifications à l'instrument ou au protocole qui échappent à la portée de l'évaluation des risques de ce protocole.

Canada

Tel que décrit dans l'avis de Santé Canada - *Enregistrement et Divulcation de Renseignements sur les Essais Cliniques* (30 novembre, 2007), Santé Canada encourage les promoteurs d'essais cliniques à enregistrer ces dernières dans un délai maximum de 21 jours suivant le début de l'essai, dans l'un des registres publiques qui se conforment aux standards internationaux, tels que (site disponible en anglais seulement) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) et Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com).

S.V.P. soumettre une copie du rapport final de l'étude à la fin de l'étude.

Veuillez agréer, madame/monsieur, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

CA/cd
Pièce jointe

Annexe M. Article 2. Supplementary content

Supplemental Table 1. – Baseline socio-demographic and clinical characteristics – Per-protocol population

Sample Characteristics	Cold and vibrating device (n=162)	Topical anesthetic (n=168)	Total (n=330)
Age (year) – Mean (SD)	9.8 ± 3.8	10.0 ± 4.0	9.9 (3.9)
Sex – n (%)			
Female	81 (50.0)	88 (52.4)	169 (51.2)
Male	81 (50.0)	80 (47.6)	161 (48.8)
Type of needle-related procedure– n (%)			
Venipuncture	113 (70.6)	127 (75.6)	240 (73.2)
IV catheter	47 (29.4)	41 (24.4)	88 (26.8)
Previous experience(s) of needle-related procedure(s) – n (%)			
Yes	106 (65.8)	106 (63.5)	212 (64.6)
Non	55 (34.2)	61 (36.5)	116 (35.4)
Analgesia in the last 4 hours – n (%)			
Yes	60 (37.3)	61 (37.0)	121 (37.1)
No	101 (62.7)	104 (63.0)	205 (62.9)
Site of the needle-related procedure – n (%)			
Elbow	121 (75.2)	128 (77.1)	249 (76.1)
Hand	27 (16.8)	35 (21.1)	62 (19.0)
Wrist	12 (7.5)	2 (1.2)	14 (4.3)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Position during needle-related procedure – n (%)			
Dorsal decubitus	95 (58.6)	72 (43.4)	167 (50.9)
Sitting alone	53 (32.7)	68 (41.0)	121 (36.9)
Sitting on parents	11 (6.8)	20 (12.1)	31 (9.5)
Dorsal decubitus with restraint	3 (1.9)	5 (3.0)	8 (2.4)
Other	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Non-pharmacological co-interventions – n (%)			
Yes	29 (17.9)	31 (18.7)	60 (18.3)
No	133 (82.1)	135 (81.3)	268 (81.7)
Pre-procedural pain - CAS – Mean (SD)	2.8 (2.6)	2.7 (2.8)	2.7 (2.7)
Pre-procedural pain - FPS-R – Mean (SD)	2.8 (2.7)	2.8 (3.0)	2.8 (2.8)
Pre-procedural distress - PBCL – Mean (SD)	9.5 (3.4)	9.0 (2.4)	9.2 (2.9)
Pre-procedural distress - CFS – Mean (SD)	1.6 (1.4)	1.5 (1.4)	1.6 (1.4)

CAS : Color Analogue Scale ; FPS-R : Faces Pain Scale – Revised ; PBCL : Procedure Behavioral Check List; CFS: Children’s Fear Scale

Supplemental Table 2. – Subgroups analysis on age for pain outcomes – Per-protocol population

Subgroups	n	Cold and vibrating device Mean (SD)	n	Topical anesthetic Mean (SD)	95% CI	
					Univariate Analysis	Adjusted Analysis
4-7 years						
Procedural pain – CAS	57	4.95 (3.92)	57	3.93 (3.44)	1.03 (-.34 to 2.40)	1.03 (.26 to 2.88)
8-12 years						
Procedural pain – CAS	66	3.82 (2.63)	65	3.18 (2.74)	0.64 (-.29 to 1.57)	0.64 ((-.49 to 1.40)
13-17 years						
Procedural pain – CAS	46	2.79 (2.20)	45	2.64 (2.74)	0.15 (-.87 to 1.16)	0.15 (-.90 to 1.00)

CAS : Color Analogue Scale

Supplemental Table 3. – Secondary outcomes – Per-protocol population

Secondary outcomes	n	Cold and vibrating device	n	Topical anesthetic	Mean differences (95%CI)	p value
Procedural distress – PBCL – Mean (SD)	161	12.32 (5.82)	165	11.12 (4.76)	1.20 (-.335 to 1.673)*	0.191
Procedural distress – CFS – Mean (SD)	162	1.65 (1.47)	166	1.55 (1.39)	0.106 (-.201 to 0.320)*	0.654
Success of the procedure at first attempt – n (%)	162	130/162 (80.3)	168	132/168 (78.6)	-	0.594
Pain memory – FPS-R – Mean (SD)	75	3.55 (3.41)	79	3.01 (3.02)	0.53 (-0.49 to 1.56)	0.346

*Adjusted for baseline scores

PBCL : Procedure Behavioral Check List; **CFS**: Children’s Fear Scale; **FPS-R** : Faces Pain Scale – Revised

Annexe N. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET)

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne on behalf of the RoB 2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Preliminary considerations

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:

Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s)
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

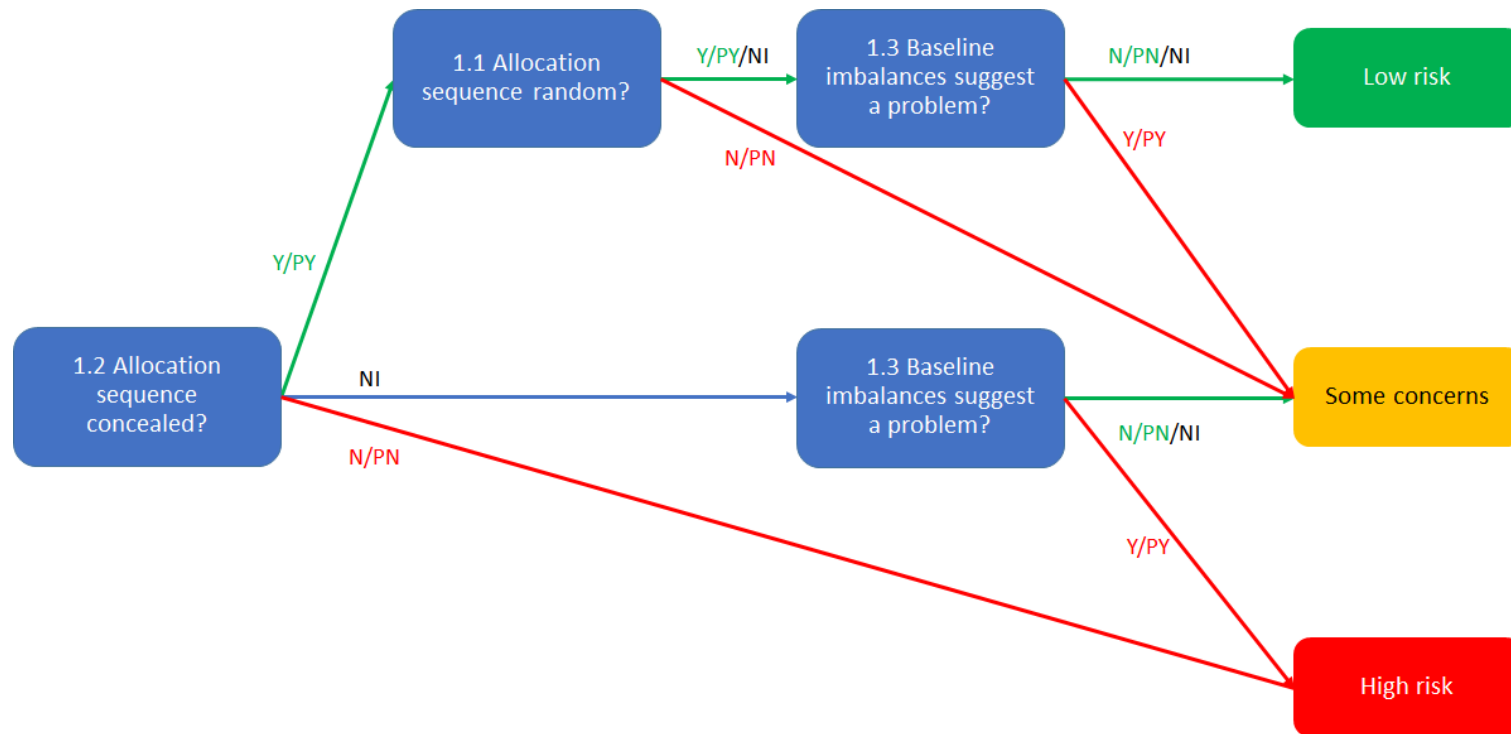
Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>1.1 Was the allocation sequence random?</p>	<p>Answer ‘Yes’ if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random.</p> <p>Answer ‘No’ if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method.</p> <p>Answer ‘No information’ if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized.</p> <p>In some situations a judgement may be made to answer ‘Probably no’ or ‘Probably yes’. For example, , in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of ‘Probably yes’ rather than ‘No information’. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.</p>	<p><u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>

<p>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</p>	<p>Answer ‘Yes’ if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers).</p> <p>Answer ‘Yes’ if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the envelope has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered and of identical appearance, and dispensed or administered only after they have been irreversibly assigned to the participant. This level of detail is rarely provided in reports, and a judgement may be required to justify an answer of ‘Probably yes’ or ‘Probably no’.</p> <p>Answer ‘No’ if there is reason to suspect that the enrolling investigator or the participant had knowledge of the forthcoming allocation.</p>	<p><u>Y/PY/PN/N/NI</u></p>
---	---	----------------------------

<p>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</p>	<p><i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias. A small number of differences identified as ‘statistically significant’ at the conventional 0.05 threshold should usually be considered to be compatible with chance.</i></p> <p>Answer ‘No’ if no imbalances are apparent or if any observed imbalances are compatible with chance. Answer ‘Yes’ if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) substantial differences between intervention group sizes, compared with the intended allocation ratio; or (2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or (3) imbalance in one or more key prognostic factors, or baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate. <p>Also answer ‘Yes’ if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic:</p> <ul style="list-style-type: none"> (4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance. <p>Answer ‘No information’ when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis).</p> <p>The answer to this question should not influence answers to questions 1.1 or 1.2. For example, if the trial has large baseline imbalances, but authors report adequate randomization methods, questions 1.1 and 1.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1.3 and reflected in the domain-level risk-of- bias judgement.</p> <p>Trialists may undertake analyses that attempt to deal with flawed randomization by controlling for imbalances in prognostic factors at baseline. To remove the risk of bias caused by problems in the randomization process, it would be necessary to know, and measure, all the prognostic factors that were imbalanced at baseline. It is unlikely that all important prognostic factors are known and measured, so such analyses will at best reduce the risk of bias. If review authors wish to assess the risk of bias in a trial that controlled for baseline imbalances in order to mitigate failures of randomization, the study should</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
--	---	---------------------

	be assessed using the ROBINS-I tool.	
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
---	---	--



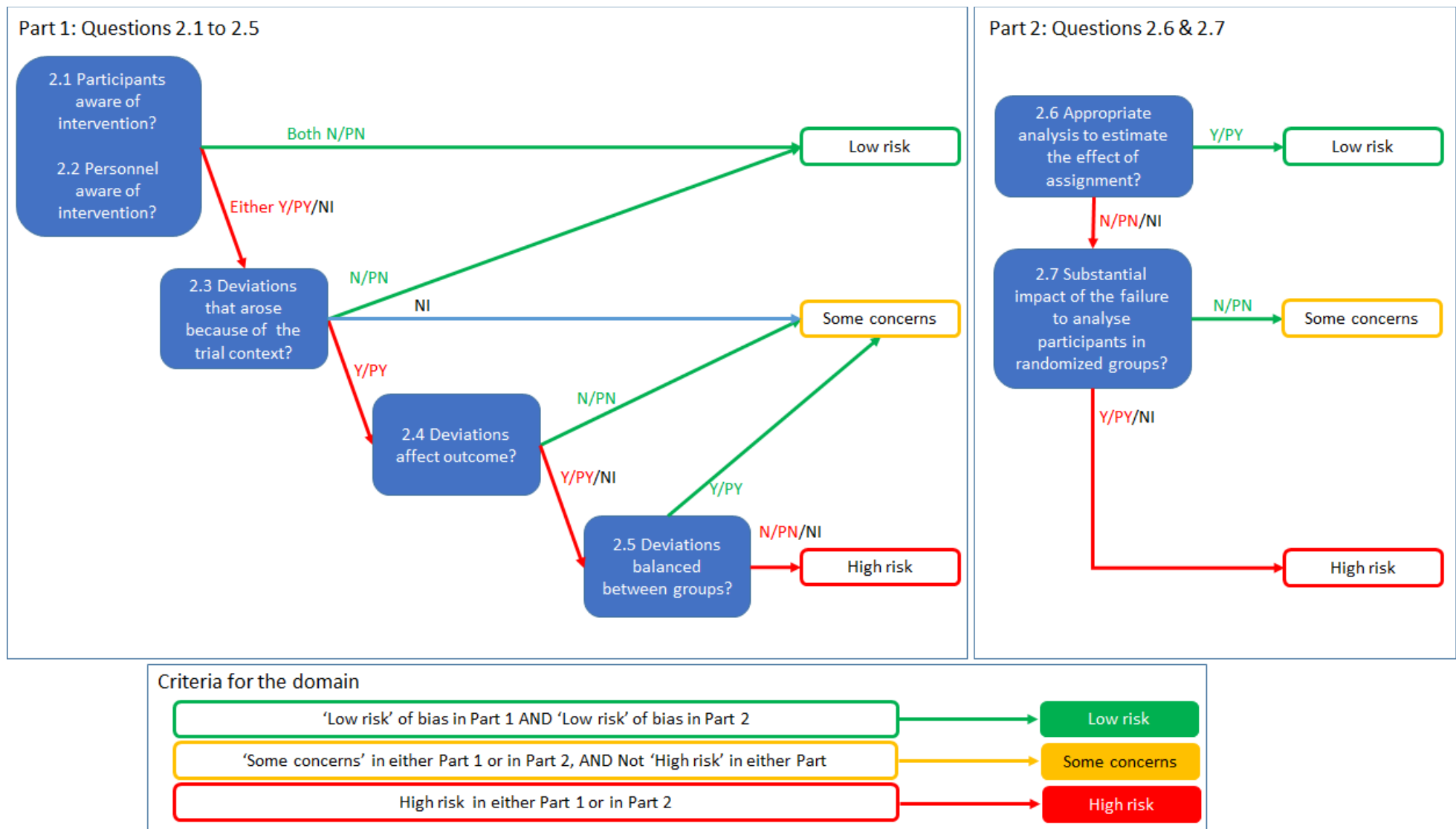
Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</p>	<p>If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</p>	<p>If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer question 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

<p>2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?</p>	<p>For the effect of assignment to intervention, this domain assesses problems that arise when changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol arose because of the trial context. We use the term trial context to refer to effects of recruitment and engagement activities on trial participants and when trial personnel (carers or people delivering the interventions) undermine the implementation of the trial protocol in ways that would not happen outside the trial. For example, the process of securing informed consent may lead participants subsequently assigned to the comparator group to feel unlucky and therefore seek the experimental intervention, or other interventions that improve their prognosis.</p> <p>Answer ‘Yes’ or ‘Probably yes’ only if there is evidence, or strong reason to believe, that the trial context led to failure to implement the protocol interventions or to implementation of interventions not allowed by the protocol.</p> <p>Answer ‘No’ or ‘Probably no’ if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol, such as non-adherence to intervention, but these are consistent with what could occur outside the trial context.</p> <p>Answer ‘No’ or ‘Probably no’ for changes to intervention that are consistent with the trial protocol, for example cessation of a drug intervention because of acute toxicity or use of additional interventions whose aim is to treat consequences of one of the intended interventions.</p> <p>If blinding is compromised because participants report side effects or toxicities that are specific to one of the interventions, answer ‘Yes’ or ‘Probably yes’ only if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context.</p> <p>The answer ‘No information’ may be appropriate, because trialists do not always report whether deviations arose because of the trial context.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/ NI</p>
<p>2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?</p>	<p>Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context will impact on the intervention effect estimate if they affect the outcome, but not otherwise.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/ NI</p>

<p>2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</p>	<p>Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context are more likely to impact on the intervention effect estimate if they are not balanced between the intervention groups.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</p>	<p>Both intention-to-treat (ITT) analyses and modified intention-to-treat (mITT) analyses excluding participants with missing outcome data should be considered appropriate. Both naïve ‘per-protocol’ analyses (excluding trial participants who did not receive their assigned intervention) and ‘as treated’ analyses (in which trial participants are grouped according to the intervention that they received, rather than according to their assigned intervention) should be considered inappropriate. Analyses excluding eligible trial participants post-randomization should also be considered inappropriate, but post- randomization exclusions of ineligible participants (when eligibility was not confirmed until after randomization, and could not have been influenced by intervention group assignment) can be considered appropriate.</p>	<p><u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</p>	<p>This question addresses whether the number of participants who were analysed in the wrong intervention group, or excluded from the analysis, was sufficient that there could have been a substantial impact on the result. It is not possible to specify a precise rule: there may be potential for substantial impact even if fewer than 5% of participants were analysed in the wrong group or excluded, if the outcome is rare or if exclusions are strongly related to prognostic factors.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/<u>PN/N</u>/NI</p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>



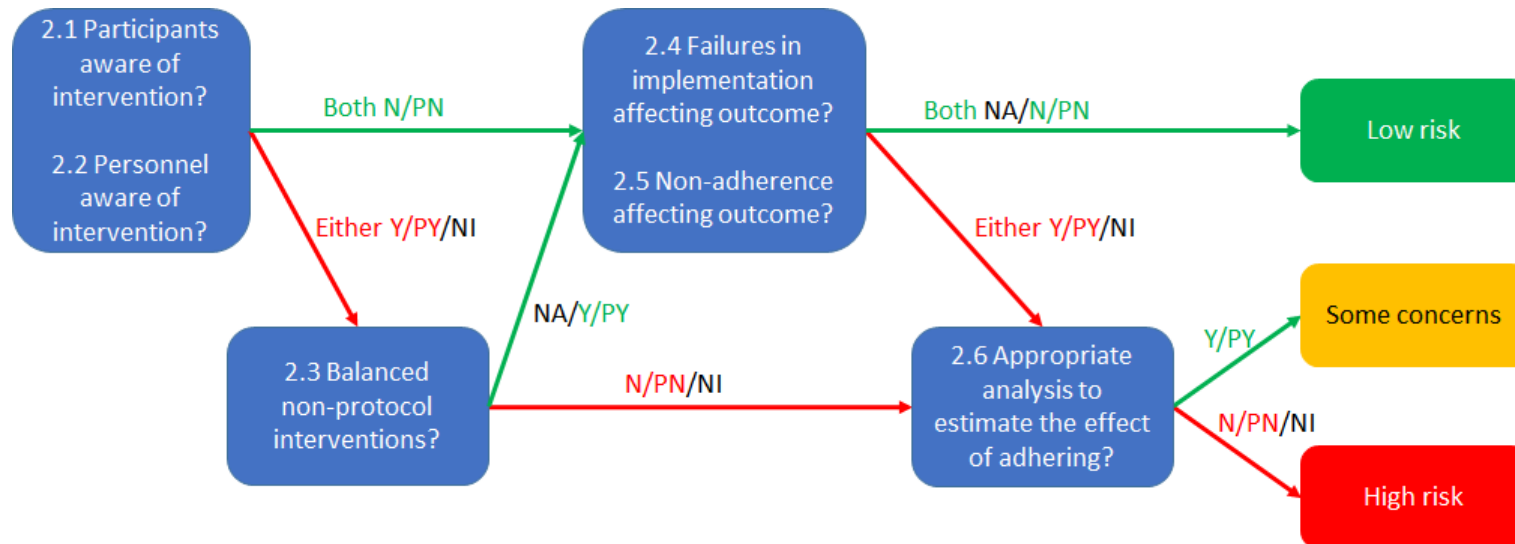
Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Elaboration	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'.	Y/PY/PN/N/NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial.	Y/PY/PN/N/NI
2.3. [If applicable:] If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were important non- protocol interventions balanced across intervention groups?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address imbalance of important non-protocol interventions between intervention groups. Important non- protocol interventions are the additional interventions or exposures that: (1) are inconsistent with the trial protocol; (2) trial participants might receive with or after starting their assigned intervention; and (3) are prognostic for the outcome. Risk of bias will be higher if there is imbalance in such interventions between the intervention groups.	NA/Y/PY/PN/N/NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address failures in implementing the intervention that could have affected the outcome. Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care. Answer 'No' or 'Probably no' if implementation of the intervention was successful for most participants.	NA/Y/PY/PN/N/NI

<p>2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?</p>	<p>This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address non-adherence that could have affected participants' outcomes. Non-adherence includes imperfect compliance with a sustained intervention, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned intervention throughout follow up, and answer 'Yes' or 'Probably yes' if the proportion who did not adhere is high enough to raise concerns. Answer 'No' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible, and all or most participants received the assigned intervention.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/ NI</p>
---	--	-----------------------------

<p>2.6. If <u>N/PN/NI to 2.3,</u> or <u>Y/PY/NI to 2.4 or 2.5:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?</p>	<p>Both ‘ naïve ‘per-protocol’ analyses (excluding trial participants who did not receive their allocated intervention) and ‘as treated’ analyses (comparing trial participants according to the intervention they actually received) will usually be inappropriate for estimating the effect of adhering to intervention (the ‘per-protocol’ effect). However, it is possible to use data from a randomized trial to derive an unbiased estimate of the effect of adhering to intervention. Examples of appropriate methods include: (1) instrumental variable analyses to estimate the effect of receiving the assigned intervention in trials in which a single intervention, administered only at baseline and with all-or-nothing adherence, is compared with standard care; and (2) inverse probability weighting to adjust for censoring of participants who cease adherence to their assigned intervention, in trials of sustained treatment strategies. These methods depend on strong assumptions, which should be appropriate and justified if the answer to this question is ‘Yes’ or ‘Probably yes’. It is possible that a paper reports an analysis based on such methods without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information.</p> <p>If an important non-protocol intervention was administered to all participants in one intervention group, adjustments cannot be made to overcome this.</p> <p>Some examples of analysis strategies that would not be appropriate to estimate the effect of adhering to intervention are (i) ‘Intention to treat (ITT) analysis’, (ii) ‘per protocol analysis’, (iii) ‘as-treated analysis’, (iv) ‘analysis by treatment received’.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>

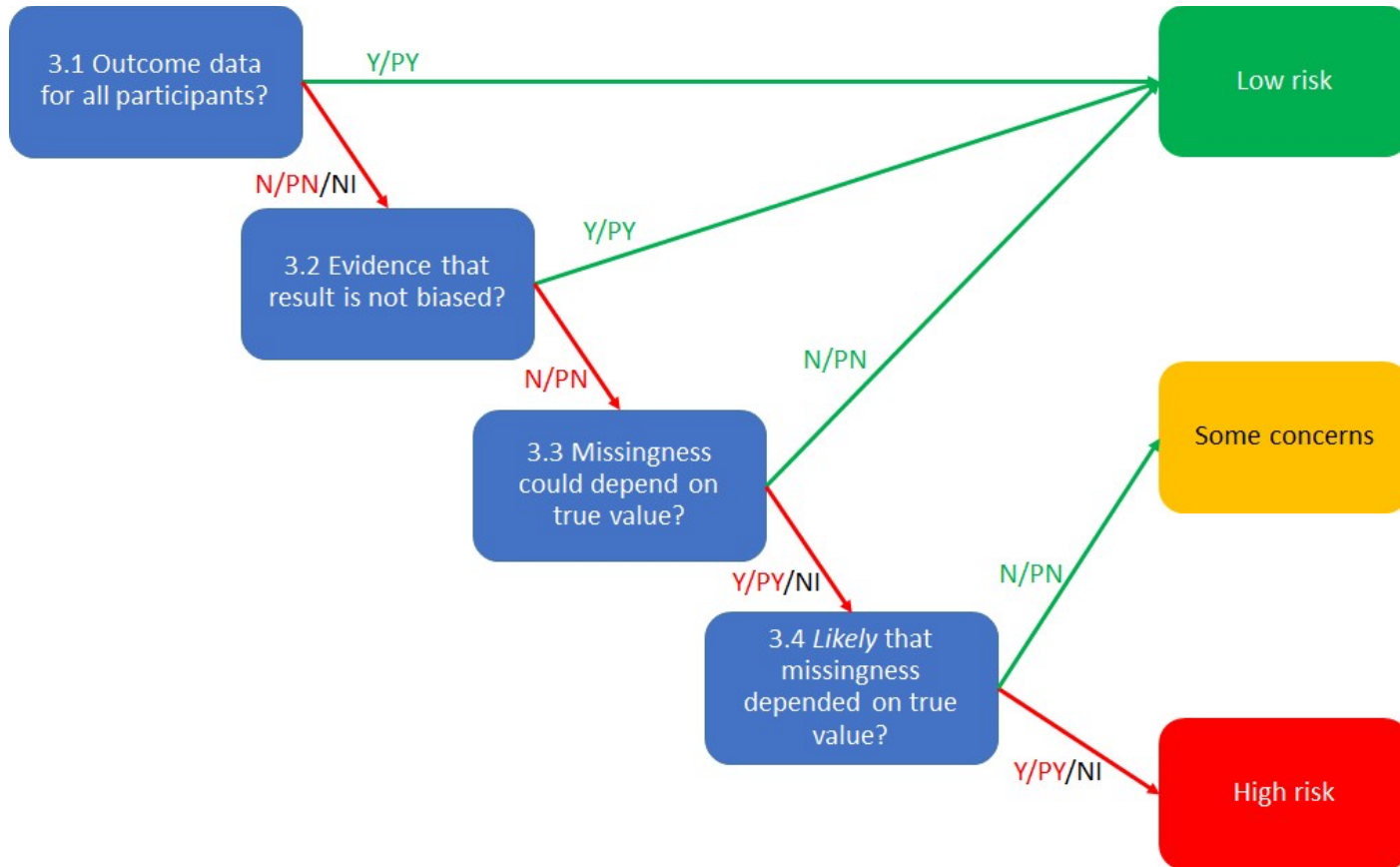


Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?</p>	<p>The appropriate study population for an analysis of the intention to treat effect is all randomized participants.</p> <p>“Nearly all” should be interpreted as that the number of participants with missing outcome data is sufficiently small that their outcomes, whatever they were, could have made no important difference to the estimated effect of intervention.</p> <p>For continuous outcomes, availability of data from 95% of the participants will often be sufficient. For dichotomous outcomes, the proportion required is directly linked to the risk of the event. If the observed number of events is much greater than the number of participants with missing outcome data, the bias would necessarily be small.</p> <p>Only answer ‘No information’ if the trial report provides no information about the extent of missing outcome data. This situation will usually lead to a judgement that there is a high risk of bias due to missing outcome data.</p> <p>Note that imputed data should be regarded as missing data, and not considered as ‘outcome data’ in the context of this question.</p>	<p><u>Y/PY</u>/PN/N/NI</p>
<p>3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?</p>	<p>Evidence that the result was not biased by missing outcome data may come from: (1) analysis methods that correct for bias; or (2) sensitivity analyses showing that results are little changed under a range of plausible assumptions about the relationship between missingness in the outcome and its true value. However, imputing the outcome variable, either through methods such as ‘last-observation-carried-forward’ or via multiple imputation based only on intervention group, should not be assumed to correct for bias due to missing outcome data.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/PN/N</p>
<p>3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?</p>	<p>If loss to follow up, or withdrawal from the study, could be related to participants’ health status, then it is possible that missingness in the outcome was influenced by its true value. However, if all missing outcome data occurred for documented reasons that are unrelated to the outcome then the risk of bias due to missing outcome data will be low (for example, failure of a measuring device or interruptions to routine data collection).</p> <p>In time-to-event analyses, participants censored during trial follow-up, for example because they withdrew from the study, should be regarded as having missing outcome data, even though some of their follow up is included in the analysis. Note that such participants may be shown as included in analyses in CONSORT flow diagrams.</p>	<p>NA/<u>Y/PY</u>/<u>PN/N</u>/NI</p>

<p>3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?</p>	<p>This question distinguishes between situations in which (i) missingness in the outcome could depend on its true value (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) it is likely that missingness in the outcome depended on its true value (assessed as ‘High risk of bias’). Five reasons for answering ‘Yes’ are:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Differences between intervention groups in the proportions of missing outcome data. If there is a difference between the effects of the experimental and comparator interventions on the outcome, and the missingness in the outcome is influenced by its true value, then the proportions of missing outcome data are likely to differ between intervention groups. Such a difference suggests a risk of bias due to missing outcome data, because the trial result will be sensitive to missingness in the outcome being related to its true value. For time-to-event-data, the analogue is that rates of censoring (loss to follow-up) differ between the intervention groups. 2. Reported reasons for missing outcome data provide evidence that missingness in the outcome depends on its true value; 3. Reported reasons for missing outcome data differ between the intervention groups; 4. The circumstances of the trial make it likely that missingness in the outcome depends on its true value. For example, in trials of interventions to treat schizophrenia it is widely understood that continuing symptoms make drop out more likely. 5. In time-to-event analyses, participants’ follow up is censored when they stop or change their assigned intervention, for example because of drug toxicity or, in cancer trials, when participants switch to second-line chemotherapy. <p>Answer ‘No’ if the analysis accounted for participant characteristics that are likely to explain the relationship between missingness in the outcome and its true value.</p>	<p>NA/<u>Y</u>/<u>PY</u>/<u>PN</u>/<u>N</u>/<u>NI</u></p>
<p>Risk-of-bias judgement</p>	<p>See algorithm.</p>	<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?</p>	<p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p>	<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>



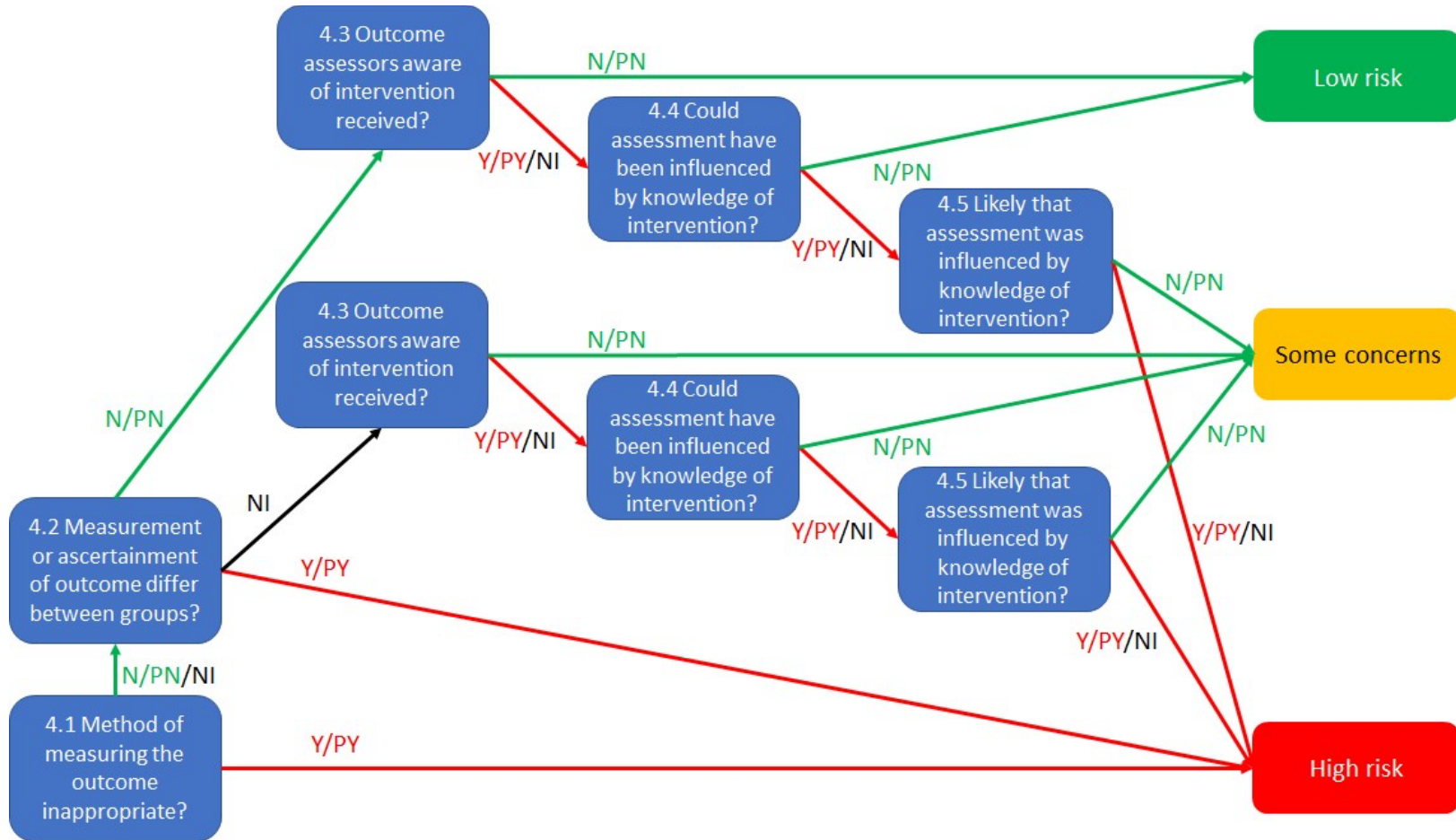
Algorithm for suggested judgement of risk of bias due to missing outcome data

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</p>	<p>This question aims to identify methods of outcome measurement (data collection) that are unsuitable for the outcome they are intended to evaluate. The question <i>does not</i> aim to assess whether the choice of outcome being evaluated was sensible (e.g. because it is a surrogate or proxy for the main outcome of interest). In most circumstances, for pre-specified outcomes, the answer to this question will be ‘No’ or ‘Probably no’.</p> <p>Answer ‘Yes’ or ‘Probably yes’ if the method of measuring the outcome is inappropriate, for example because:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) it is unlikely to be sensitive to plausible intervention effects (e.g. important ranges of outcome values fall outside levels that are detectable using the measurement method); or (2) the measurement instrument has been demonstrated to have poor validity. 	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?</p>	<p>Comparable methods of outcome measurement (data collection) involve the same measurement methods and thresholds, used at comparable time points. Differences between intervention groups may arise because of ‘diagnostic detection bias’ in the context of passive collection of outcome data, or if an intervention involves additional visits to a healthcare provider, leading to additional opportunities for outcome events to be identified.</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>
<p>4.3 If <u>N/PN/NI to 4.1 and 4.2</u>: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</p>	<p>Answer ‘No’ if outcome assessors were blinded to intervention status. For participant-reported outcomes, the outcome assessor is the study participant.</p>	<p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p>

<p>4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?</p>	<p>Knowledge of the assigned intervention could influence participant-reported outcomes (such as level of pain), observer-reported outcomes involving some judgement, and intervention provider decision outcomes. They are unlikely to influence observer-reported outcomes that do not involve judgement, for example all-cause mortality.</p>	<p>NA/Y/PY/<u>PN</u>/N/ NI</p>
---	--	---

4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	<p>This question distinguishes between situations in which (i) knowledge of intervention status could have influenced outcome assessment but there is no reason to believe that it did (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) knowledge of intervention status was likely to influence outcome assessment (assessed as ‘High’). When there are strong levels of belief in either beneficial or harmful effects of the intervention, it is more likely that the outcome was influenced by knowledge of the intervention received. Examples may include patient-reported symptoms in trials of homeopathy, or assessments of recovery of function by a physiotherapist who delivered the intervention.</p>	NA/Y/PY/PN/N/NI
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in measurement of the outcome

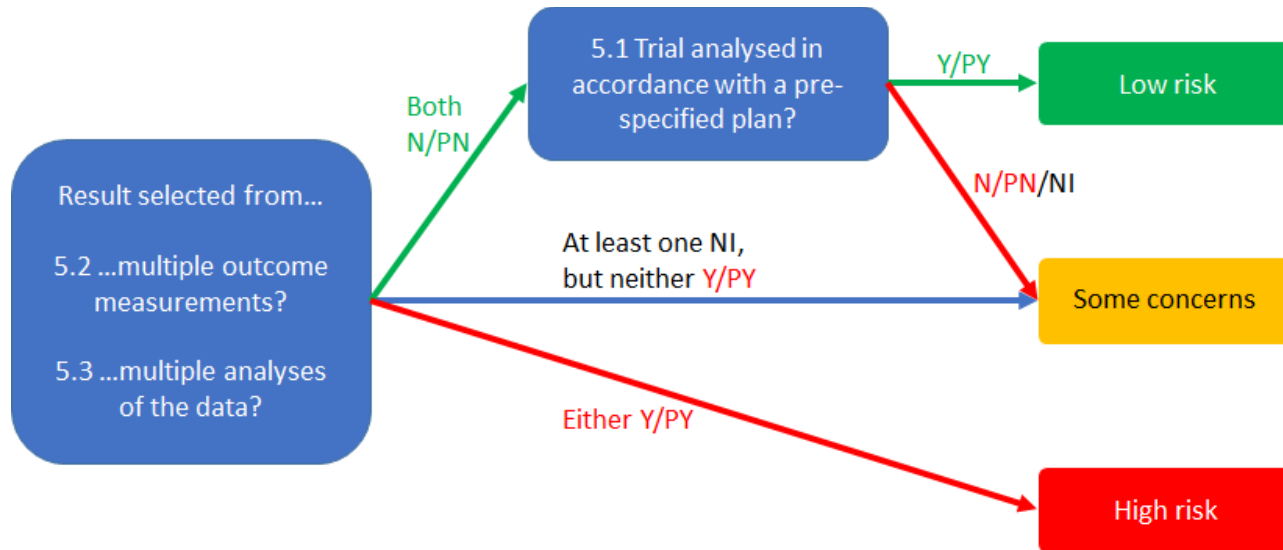
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Elaboration	Response options
<p>5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?</p>	<p>If the researchers' pre-specified intentions are available in sufficient detail, then planned outcome measurements and analyses can be compared with those presented in the published report(s). To avoid the possibility of selection of the reported result, finalization of the analysis intentions must precede availability of unblinded outcome data to the trial investigators.</p> <p>Changes to analysis plans that were made before unblinded outcome data were available, or that were clearly unrelated to the results (e.g. due to a broken machine making data collection impossible) do not raise concerns about bias in selection of the reported result.</p>	<p><u>Y/PY/PN/N/NI</u></p>
<p>Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...</p>		
<p>5.2. . multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?</p>	<p>A particular outcome domain (i.e. a true state or endpoint of interest) may be measured in multiple ways. For example, the domain pain may be measured using multiple scales (e.g. a visual analogue scale and the McGill Pain Questionnaire), each at multiple time points (e.g. 3, 6 and 12 weeks post- treatment). If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result.</p> <p>Attention should be restricted to outcome measurements that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only a result using a specific measurement scale is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. Hamilton Depression Rating Scale), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from a different measurement scale (e.g. Beck Depression Inventory).</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a domain was measured in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of measures is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results can arise from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior</p>	<p><u>Y/PY/PN/N/NI</u></p>

	<p>hypothesis. For example, trialists who have a preconception, or vested interest in showing, that an</p>	
--	--	--

	<p>experimental intervention is beneficial may be inclined to report outcome measurements selectively that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer ‘No’ or ‘Probably no’ if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome domain correspond to all intended outcome measurements.</p> <p>or</p> <p>There is only one possible way in which the outcome domain can be measured (hence there is no opportunity to select from multiple measures).</p> <p>or</p> <p>Outcome measurements are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer ‘No information’ if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome domain could have been measured.</p>	
<p>5.3 ... multiple eligible analyses of the data?</p>	<p>A particular outcome measurement may be analysed in multiple ways. Examples include: unadjusted and adjusted models; final value vs change from baseline vs analysis of covariance; transformations of variables; different definitions of composite outcomes (e.g. ‘major adverse event’); conversion of continuously scaled outcome to categorical data with different cut-points; different sets of covariates for adjustment; and different strategies for dealing with missing data. Application of multiple methods generates multiple effect estimates for a specific outcome measurement. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to analyses that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only the result from an analysis of post-intervention values is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. at 12 weeks after randomization), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from an analysis of changes from baseline.</p> <p>Answer ‘Yes’ or ‘Probably yes’ if:</p>	<p>Y/PY/PN/N/NI</p>

	<p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a measurement was analysed in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of analyses is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results arises from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception or vested interest in showing that an experimental intervention is beneficial may be inclined to selectively report analyses that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome measurement correspond to all intended analyses.</p> <p>or</p> <p>There is only one possible way in which the outcome measurement can be analysed (hence there is no opportunity to select from multiple analyses).</p> <p>or</p> <p>Analyses are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer 'No information' if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome measurement could have been analysed.</p>	
Risk-of-bias judgement	See algorithm.	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



Algorithm for suggested judgement of risk of bias in selection of the reported result

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable / NA

Overall risk-of-bias judgement	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result.
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain.
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result. Or The study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result.

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).