

SÉDATION ANALGÉSIE EN RÉANIMATION PÉDIATRIQUE

Jordi MIATELLO, Pierre TISSIERES

*Service de réanimation pédiatrique et médecine néonatale, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud
78, Rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France*

Email: pierre.tissieres@aphp.fr

Points essentiels

- La douleur physique n'est pas le seul paramètre de la souffrance en réanimation. Elle rend compte de l'affection, de la prise en charge, du retentissement psychologique et des conditions d'hospitalisation.
- La prise en charge de la douleur nécessite le recours à la sédation et à l'analgésie médicamenteuse, mais aussi d'intervenir dans l'organisation des soins, la prise en charge psychique du patient et la place de la famille.
- L'évaluation de la douleur doit être systématique. Elle peut être réalisée à tout âge.
- Afin d'éviter les effets secondaires des médicaments sédatifs et analgésiques, leurs utilisations lors d'une procédure invasive doivent se faire dans le cadre de protocoles d'utilisation.
- L'administration prolongée expose au risque d'accumulation avec apparition d'une tolérance, d'un syndrome de sevrage ou d'hyperalgésie, et d'une ventilation mécanique prolongée. L'utilisation d'objectifs de sédation et d'analgésie ainsi que la connaissance de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique permettent d'en diminuer ces effets.
- La dexmédétomidine, alpha 2 adrénnergique puissant, est disponible en France depuis 2012 chez l'adulte. Son utilisation pour la sédation au long court ou les procédures de courte durée est intéressante du fait de l'absence de dépression respiratoire avec une sédation de bonne qualité.
- Chez le patient ventilé, sédaté, non communiquant, le monitorage est aussi indispensable afin d'éviter les effets secondaires liés au sous ou surdosage.

L'utilisation d'outils comme l'index bispectral (BIS), même si non validé en réanimation pédiatrique, peut être une aide à l'évaluation de la part hypnotique de la sédation chez le patient curarisé. Le curamètre, par la méthode du « train of four » est quant à lui validé mais peu utilisé en réanimation pédiatrique. L'« analgesia nociception index » (ANI), récemment développé, ainsi que le pupillomètre, sont encore en cours d'évaluation mais semblent prometteurs dans l'évaluation de l'analgésie.

Introduction

L'analgésie-sédation a une place centrale dans la prise en charge en réanimation pédiatrique. Elle fait intervenir des moyens médicamenteux ou non et implique l'ensemble des personnels soignants ainsi que l'entourage de l'enfant. La connaissance des principaux agents hypnotiques et sédatifs est indispensable afin d'adapter au mieux l'analgésie-sédation à l'état du patient, à sa pathologie ou au geste en cours. De plus, l'analgésie-sédation doit être en permanence évaluée grâce à l'implémentation de scores cliniques au sein des services de réanimation. Le développement en cours de nouveaux agents hypnotiques, de nouveaux protocoles d'administration ou encore d'outils de monitorage paracliniques, en fait un sujet de recherche dynamique dans la communauté médicale [1,2].

Décrire les principaux agents utilisés en réanimation pédiatrique

Les moyens non médicamenteux sont souvent appliqués mais restent non validés en réanimation. Ils consistent en un ensemble de méthodes prenant en charge l'aspect psychologique et à favoriser la communication avec la famille, à limiter les stimuli désagréables, comme le bruit, la lumière, la fréquence des prises de constantes, notamment la nuit afin de respecter le rythme nyctéméral. L'implication de l'ensemble du personnel et l'organisation du service sont au centre de cette prise en charge.

Pour les moyens médicamenteux, le choix des molécules se fera en fonction : du patient (état clinique), de l'indication (durée prévisible de sédation et/ou d'analgésie, niveau de sédation) et de la molécule (pharmacocinétique, pharmacodynamique et effets secondaires).

Les hypnotiques

Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont les plus utilisées en réanimation pédiatrique et le midazolam reste la

molécule de choix. Il possède des propriétés hypnotiques, anxiolytiques, anticonvulsivantes, amnésiantes et myorelaxantes. Son délai d'action est rapide (2 à 5 minutes) et sa durée d'action est courte (3 heures). Il est liposoluble et se distribue largement dans les tissus. Métabolisé par le foie, éliminé par le rein, son métabolite actif, le 1-hydroxy-midazolam, a une demi-vie d'une heure en l'absence d'insuffisance rénale. En perfusion continue, dès 24 heures d'administration, il s'accumule de façon très importante dans les tissus périphériques. À l'arrêt de la sédation par midazolam, le relargage à partir des tissus entraîne une prolongation de l'effet allant de plusieurs heures à plusieurs jours. L'antagonisation peut être assurée par l'administration de flumazénil. Les effets hémodynamiques et respiratoires de l'administration des benzodiazépines en continu sont faibles. De plus, du fait de leurs actions sur le métabolisme cérébral, ils sont indiqués dans la sédation en cas d'hypertension intracrânienne. Il est intéressant de noter que depuis quelques années, les recommandations adultes tendent à éviter l'utilisation des benzodiazépines pour la sédation en réanimation [3]. Aussi, certaines équipes suggèrent que le propofol, pour la sédation en réanimation adulte, diminue le risque de mortalité, la durée d'hospitalisation et de ventilation [4]. Cependant, les contre-indications actuelles en limitent l'utilisation chez l'enfant.

Propofol

Le propofol a des propriétés hypnotiques dose-dépendantes, un effet analgésique et anxiolytique faibles. Du fait de sa liposolubilité, il passe rapidement la barrière hématoencéphalique. Son délai d'action est rapide (1 à 2 min) et dépend de la dose administrée. Sa durée d'action est courte (2 à 8 min) du fait d'une redistribution rapide, mais dose-dépendante. Il permet un réveil rapide à l'arrêt de la perfusion, même si son effet peut être prolongé par un relargage à partir du compartiment périphérique, celui-ci n'excédant pas 1 heure. Le métabolisme du propofol est hépatique, sans métabolite actif. L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique ne modifient que peu la pharmacocinétique. Sur le plan hémodynamique et respiratoire, il est hypotenseur et provoque une hypoventilation alvéolaire avec une diminution de la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone. Son solvant lipidique peut favoriser la croissance bactérienne et intervient dans le calcul des apports lipidiques quotidiens.

Décrit par Parke et al. en 1992 à la suite de 5 décès d'enfants entre 4 semaines et 6 ans [5], le « propofol infusion syndrome » (PRIS) est responsable d'une bradycardie profonde, résistante au traitement, évoluant progressivement jusqu'à l'asystolie, d'une hyperlipidémie, d'une stéatose hépatique, d'une acidose métabolique et d'une rhabdomolyse. Cette entité rare,

survenant après l'administration prolongée et à forte dose de propofol en réanimation, le plus souvent chez l'enfant atteint de pathologies sévères [6]. Sur le plan physiopathologique, le propofol provoque, au cours du PRIS, une altération de l'oxydation des acides gras et une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale [7]. Le propofol inhibe l'enzyme permettant l'entrée des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie et inhibe les complexes II et IV de la chaîne respiratoire [8]. Cette altération du mécanisme énergétique, via la diminution de la production d'ATP, entraîne une défaillance cardiaque et une rhabdomyolyse, à l'origine d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale [9]. L'arythmie ventriculaire est due à l'accumulation d'acide gras libre, favorisée par le solvant lipidique [10]. Son utilisation n'est pas recommandée dans les maladies du métabolisme mitochondriale du fait des similitudes cliniques faisant suspecter une susceptibilité génétique du syndrome [11]. Les facteurs de risque d'apparition du PRIS sont une posologie élevée (> 5 mg/kg/h) avec une durée de perfusion prolongée (> 48 heures) [12]. Les situations cliniques qui s'accompagnent d'une augmentation des besoins énergétiques peuvent favoriser la survenue d'un PRIS (insuffisance respiratoire sévère, administration de vasopresseurs, lésions intracrâniennes, déficit en L-carnitine etc.), l'enfant étant plus exposé que l'adulte. L'AFSSAPS et la conférence de consensus SFAR-SRLF de 2008 ont contre-indiqué son utilisation pour un usage prolongé chez l'enfant de moins de 15 ans [13]. Ce médicament reste cependant largement utilisé en réanimation pédiatrique mais à de posologies inférieures à 4 mg/kg/h et pour des durées limitées [14].

Kétamine

Antagoniste des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), la kétamine provoque une anesthésie de type dissociative. Elle est amnésante et a un effet antihyperalgesique. Sa durée d'action est courte ce qui en fait une drogue de choix pour les actes invasifs en réanimation. Elle est métabolisée par le foie et sa demi-vie d'élimination est plus longue chez l'enfant de moins de trois mois. Elle est indiquée pour l'induction anesthésique dans les situations hémodynamiques instables grâce à l'inhibition du recaptage des catécholamines, à son effet sympathomimétique direct (augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du débit cardiaque, des résistances vasculaires pulmonaires) et à son effet inotrope positif à faible dose. Sur le plan respiratoire, elle entraîne une dépression minime, permettant le maintien en ventilation spontanée, et est bronchodilatatrice. Elle est très utilisée en pédiatrie du fait aussi de la possibilité d'administration orale, intramusculaire ou rectale. La kétamine est habituellement contre-indiquée en cas d'hypertension intracrânienne mais, comme dans le

cadre du traumatisé crânien en état de choc hémorragique, si la priorité est le maintien de la pression de perfusion cérébrale, elle reste un agent de choix. Une étude a d'ailleurs montré, chez le traumatisé crânien, qu'elle maintenait la perfusion cérébrale sans augmenter la pression intracrânienne [15]. Ses effets indésirables neuropsychiques (hallucination, délire, agitation) peuvent être prévenus par l'administration de benzodiazépines ou de clonidine. En postopératoire chez l'enfant, la sécurité et l'efficacité de la kétamine sur la douleur postopératoire ont été démontrées dans une méta-analyse récente, sans effet d'épargne morphinique, mais son rôle exact en sédation prolongée en réanimation n'est pas parfaitement défini [16].

Étomidate

L'éтомидate a une action hypnotique de début rapide, de courte durée et une bonne tolérance hémodynamique. Il entraîne une insuffisance surrénale aiguë transitoire, même après une injection unique, en faisant une contre-indication à la perfusion prolongée pour sédation. Son AMM le contre-indique avant l'âge de deux ans, du fait d'absence de données sur la pharmacocinétique de l'éтомидate mais des données récentes contradictoires suggèrent une grande variabilité dans la population pédiatrique avec, d'une part, une nécessité d'augmenter les posologies chez le plus jeune (de 6 mois à 4 ans), non corrélée avec le poids [17], d'autre part, une clairance diminuée chez le nouveau-né et le nourrisson avec une cardiopathie congénitale [18].

Thiopental

Le thiopental est un barbiturique ayant des effets secondaires dépresseurs hémodynamique et respiratoire très importants. Il est utilisé pour la sédation en réanimation en cas d'hypertension intracrânienne non contrôlée ou d'état de mal épileptique après échec du traitement initial.

Agonistes alpha-2-adrénergiques

La clonidine a une action analgésique, sédative et anxiolytique qui permet la diminution des anesthésiques. Dans une étude randomisée récente réalisée chez 219 enfants, la perfusion continue à 1 µg/kg/h de clonidine chez le nouveau-né a un effet d'épargne sur l'administration de midazolam et de fentanyl en sédation continue, avec un niveau de sédation et d'analgésie plus profond, sans effets secondaires notables [19]. Cet effet n'est pas retrouvé chez l'enfant plus grand, probablement du fait de la pharmacocinétique de la clonidine (demi-vie longue nécessitant une dose de charge à l'introduction de la perfusion ; médicament à excrétion

rénale et métabolisme hépatique, dont la maturation dépend de l'âge) [20]. De plus, la clonidine est utilisée fréquemment en réanimation dans le cadre du syndrome de sevrage aux morphiniques [21]. Elle diminue le tonus sympathique avec un risque de bradycardie et d'hypotension artérielle.

Depuis décembre 2012, la dexmédétomidine a l'AMM en France pour la sédation chez l'adulte en réanimation. C'est un agoniste puissant des récepteurs α_2 adrénnergiques, son affinité pour les récepteurs étant huit fois plus importante que la clonidine. Son effet est sédatif, analgésique, anxiolytique. Elle diminue l'activité sympathique et peut être responsable d'hypotension et de bradycardie [22]. En postopératoire de chirurgie cardiaque, elle peut transitoirement avoir un effet vasoconstricteur, surtout en cas de bolus [23]. Du fait de son possible effet rebond, se manifestant par une tachycardie et une hypertension artérielle, sa durée de perfusion était classiquement de moins de 24 heures. Une revue récente de la Cochrane[©] montre que l'utilisation de la dexmédétomidine en sédation prolongée en réanimation adulte permettrait de diminuer la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation, tout en procurant une sédation de qualité [24]. Elle n'aurait cependant pas d'effet sur la prévention du syndrome de sevrage. En réanimation pédiatrique, des études rétrospectives suggèrent la diminution des besoins en benzodiazépines et opiacés, avec de rares effets secondaires hémodynamiques [25]. Elle est aussi proposée en traitement du syndrome de sevrage aux opiacés et aux benzodiazépines en réanimation pédiatrique [26,27]. Ce médicament semble avoir une place intéressante en réanimation mais son coût reste un frein à son utilisation.

Agents volatils halogénés

Les agents volatils halogénés sont utilisés couramment au bloc opératoire dans le cadre de l'anesthésie générale. En réanimation, en l'absence de dispositif adapté, leur utilisation est limitée du fait de la pollution atmosphérique liée à ces gaz et du coût élevé lié à l'absence de système de ré inhalation. L'isoflurane a été étudié pour la sédation des patients ventilés en réanimation et comparé au midazolam [28] ou au propofol [29]. Le sévoflurane a une courte durée d'action, un délai d'élimination rapide et ne présente pas d'effets secondaires majeurs, en excluant de très rares hyperthermies malignes. Le dispositif médical AnaConDa[®] pour « Anaesthetic Conserving Device » permet l'administration d'agents volatils en se connectant entre la pièce en Y et la sonde endotrachéale. Il permet de limiter les déchets liés à l'utilisation des gaz [30]. En réanimation adulte, des travaux commencent à montrer l'intérêt du dispositif, comme une étude randomisée contrôlée comparant le sévoflurane au propofol

ou au midazolam, où l'utilisation du sévoflurane inhalé en sédation au long court diminue le délai entre le réveil et l'extubation, diminue les besoins morphiniques en post-extubation, et améliore la qualité du réveil [31]. De plus, la tolérance de l'administration d'isoflurane semble bonne [32]. En réanimation pédiatrique, de rares données rétrospectives existent et suggèrent une diminution des besoins en hypnotiques lors de l'administration d'halogénés [33,34].

Les Analgésiques

Morphiniques

La morphine a un délai d'action long, entre 5 et 20 min, car elle est faiblement liposoluble. Sa durée d'action est d'environ 4 heures mais elle dépend de la dose administrée. Elle a deux métabolites actifs, le méthyl-3-glucuronide (M3G), prédominant chez le nouveau-né, et le méthyl-6-glucuronide (M6G), prédominant chez l'enfant. D'élimination rénale, sa clairance augmente avec l'âge et atteint 80 % de celle des adultes à 6 mois. Chez le prématuré, le passage de la barrière hématoencéphalique est augmentée, entraînant un effet sédatif.

Très liposoluble, le fentanyl a un délai d'action rapide (1 min) et sa durée d'action est courte (30 min à 1 heure). Il s'accumule dans les tissus et se redistribue dans le compartiment vasculaire à l'arrêt de la perfusion, étant responsable d'un effet prolongé. Sa clairance est diminuée chez le nouveau-né.

Le sufentanil s'accumule moins que le fentanyl. Il est donc utilisé en cas d'analgésie prolongée. Comme pour le fentanyl, sa clairance est diminuée chez le nouveau-né, et sa demi-vie d'élimination est prolongée.

Le rémifentanil a un délai d'action très rapide (< 1 min) et une durée d'action courte (30 min). Moins liposoluble, son effet est moins prolongé à l'arrêt de la perfusion. Le rémifentanil est métabolisé par des estérases plasmatiques. Son métabolite principal est peu actif et éliminé par le rein. Il n'a pas d'effet prolongé en cas d'insuffisance rénale. Les propriétés pharmacocinétiques du rémifentanil rendent ce médicament très maniable en administration continue, même lors d'une administration prolongée à forte dose. Malgré une utilisation large au bloc opératoire, il est peu utilisé en réanimation pour la sédation, la question du relais de l'analgésie à l'arrêt de la perfusion continue et de l'hyperalgesie restant peu discutée et étudiée. Une étude pilote randomisée récente chez le nouveau-né sédaté et ventilé moins de 48h montre une tendance à un réveil rapide et à une extubation plus précoce comparé au fentanyl, avec une incidence d'événements indésirables comparable [35].

Les effets secondaires des morphiniques sont : de rares hypotensions artérielles sauf en cas

d'hypovolémie et d'association aux benzodiazépines ; une dépression respiratoire, avec diminution de la réponse des centres respiratoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie ; des troubles digestifs et urinaires.

Les curares

Les indications de la curarisation en réanimation pédiatrique sont : le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'asthme aigu grave, l'hypertension intracrânienne, l'hyperactivité musculaire responsable d'une consommation excessive d'oxygène, le tétanos et l'intubation.

L'atracurium, le cisatracurium et mivacurium appartiennent à la famille des benzylisoquinolines, sont histaminolibérateurs et dégradés par voie physicochimique (voie d'Hofmann) permettant leur utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Du fait de leur métabolisme hépatique et leur élimination rénale, les aminostéroïdes (pancuronium, vécuronium et rocuronium) sont peu utilisés en réanimation. Le rocuronium conserve une indication dans le cadre de l'intubation en séquence rapide du fait de son court délai d'action (60 à 90 secondes) et de l'absence de risque d'hyperkaliémie, contrairement au suxaméthonium.

Tableau 1 : posologies et particularités des hypnotiques et des analgésiques. D'après [13].

Médicaments		Dose de charge	Dose d'entretien	Risques
Hypnotiques	Midazolam	0,02 à 0,1 mg/kg	0,02 à 0,4 mg/kg/h	Accumulation
	Propofol	1 à 5 mg/kg	Contre-indiqué	PRIS
	Etomidate	0,3 à 0,5 mg/kg	Contre-indiqué	Insuffisance surrénalienne
	Thiopental	3 à 5 mg/kg	Variable	Hypotension artérielle
	Clonidine	1 µg/kg	0,2 à 2 µg/kg/h	En association
Analgésiques	Morphine	0,05 à 0,2 mg/kg	0,01 à 0,05 mg/kg/h	
	Fentanyl	1 à 2 µg/kg	1 à 5 µg/kg/h	Accumulation
	Sufentanil	0,1 à 0,2 µg/kg	0,1 à 0,5 µg/kg/h	
	Alfentanil	10 à 25 µg/kg	Peu utilisé	
	Rémifentanil	Pas de bolus	0,05 à 0,25 µg/kg/min	Hyperalgésie secondaire
	Kétamine	0,5 à 2 mg/kg	0,2 à 2 mg/kg/h	Troubles Neuropsychiques

En cas de perfusion continue, il peut exister une tachyphylaxie devant faire moniter la profondeur de la curarisation par la réponse au train de quatre à l'adducteur du pouce. Ce monitorage permet aussi de diagnostiquer une curarisation résiduelle à l'arrêt de la perfusion afin d'éviter, par exemple, les complications dues à une extubation trop précoce d'un patient non décurarisé. Enfin, leur administration prolongée participe à l'apparition de neuropathies de réanimation.

Anesthésie locale et locorégionale

L'efficacité et l'innocuité de la crème anesthésique lidocaïne/prilocaine sont bien démontrées et son utilisation est largement recommandée en pédiatrie, même chez le nouveau-né. Elle peut être utilisée en association avec une sédation-analgésie. D'action plus rapide, l'injection sous-cutanée de lidocaïne est recommandée pour les gestes invasifs urgents.

L'anesthésie locorégionale à visée analgésique est largement utilisée en réanimation. Le fait de bénéficier d'une sédation-analgésie par voie systémique ne contre-indique pas la réalisation d'un bloc nerveux à visée antalgique, principalement en postopératoire. Outre l'épargne morphinique, son utilité sur l'hyperalgésie et les douleurs secondaires est démontrée. De plus, du fait de son efficacité, il diminue le stress et les conséquences neuroendocrinianes de celui-ci. La mise en place de cathéters périnerveux longue durée en périopératoire pose plus de question chez des malades de réanimation présentant potentiellement des troubles de l'hémostase, des risques infectieux ou encore des dysfonctions hépatiques ou rénales favorisant l'accumulation des anesthésiques locaux. Cependant, ces techniques peuvent et doivent être discutées au cas par cas par les équipes car elles se révèlent utilisables dans de nombreuses situations.

Donner les principales indications de la sédation en réanimation

Confort et sécurité du patient (anxiété, agitation, douleur)

Les objectifs de la sédation en réanimation sont rappelés dans la conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) de 2007 sur la sédation-analgésie en réanimation [13]. Le patient doit être calme, confortable, conscient ou facilement réveillable. Elle permet aussi de diminuer les risques pour le patient (auto-extubation, ablation intempestive de cathéter, de drains, de sondes) et pour l'entourage (hétéroagressivité). Elle permet de préserver l'intégrité physique et psychologique du patient.

La prise en charge de la douleur est indispensable, qu'elle soit due à la pathologie en cours ou

aux gestes et soins de réanimation. Elle permet de limiter l'impact des séquelles nociceptives ultérieures (via une programmation neuroendocrinienne) et l'apparition du syndrome de stress post-traumatique. Chez le nouveau-né, le traitement de la douleur est aussi primordial. L'absence d'analgésie aggrave le pronostic en réanimation [36] d'autant plus que le nouveau-né présente probablement une hypersensibilité à la douleur responsable secondairement d'une « mémorisation » avec des conséquences sur le développement du système de la douleur [37], et ce d'autant qu'ils sont prématurés.

Réalisation de gestes

Lors d'actes invasifs (pose de cathéter, biopsie), une analgésie-sédation ponctuelle doit être réalisée. Le médicament sédatif à employer dépend de l'état du patient, de la conscience et du degré de mobilité souhaité. Classiquement, la kétamine est l'hypnotique utilisé, permettant de maintenir une ventilation spontanée, une stabilité hémodynamique et une immobilité suffisante pour une geste invasif [38]. En pratique, l'administration conjointe d'une benzodiazépine ou de clonidine permet de prévenir les effets neuropsychiques de la kétamine. L'association avec une anesthésie locale permet la réalisation sans douleur du geste. Enfin, l'administration anticipée d'un antalgique en relais par voie IV est à recommander en cas de geste plus invasif.

De nombreux protocoles de sédation pour les procédures, invasives ou non, en ventilation spontanée, en dehors des structures d'anesthésie, sont proposés dans la littérature. La dexmédétomidine est de plus en plus utilisée dans de nombreuses procédures non douloureuses en pédiatrie notamment en imagerie (IRM, EEG, TDM, ETT). Son administration peut être réalisée par voie intraveineuse, orale ou encore intranasale [39]. Une revue récente reprend les différents protocoles publiés dans la littérature, pour les procédures de sédation en pédiatrie et rappelle, devant le peu de données disponibles, que les indications, les modalités d'administration et les contre-indications restent encore à déterminer [40]. L'absence d'effet dépresseur respiratoire en fait un médicament intéressant pour les gestes non douloureux, les propriétés analgésiques de la dexmédétomidine seule ne fournissant pas un effet suffisant pour les procédures douloureuses. L'association dexmédétomidine IV et kétamine IV semble efficace et sûre (action rapide, amnésie, sédation, analgésie et stabilité hémodynamique), et a été décrite chez l'adulte et l'enfant pour les procédures de lithotritie extracorporelle, de ponction lombaire, biopsie de moelle osseuse, changement de pansement chez un patient brûlé, dénudation fémorale pour pose de cathéter et intubation orotrachéale [41].

Certaines équipes proposent l'utilisation des agents volatils halogénés, le sévoflurane principalement, comme sédation pour la pose de cathéters centraux chez le nouveau-né [42]. Même si l'utilisation des halogénés ne modifie a priori pas la facilité de la pose, l'immobilité du patient est plus importante sous sévoflurane. Cependant, les problèmes techniques de monitorage, d'évacuation des gaz et d'exposition des personnels, ainsi que les risques d'hypotension artérielle, limitent l'utilisation en réanimation.

Adaptation à la ventilation mécanique

La sédation permet d'assurer les soins et l'adaptation au respirateur. Cependant, il n'y a pas d'argument justifiant l'utilisation systématique d'une sédation-analgésie en cas de ventilation mécanique.

Indications médicales de la sédation-analgésie en réanimation

La sédation analgésie a une place prépondérante dans la gestion du patient cérébrolésé afin d'éviter l'apparition de lésions secondaires. La sédation profonde participe au contrôle de la pression intracrânienne en cas d'hypertension intracrânienne sévère. L'action anticonvulsivante de la plupart des sédatifs permet aussi de traiter l'état de mal convulsif et de prévenir une épilepsie. La sédation permet une diminution de la demande métabolique.

Dans le cadre de l'insuffisance respiratoire aiguë et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, la sédation-analgésie, souvent initialement associée à la curarisation, permet d'adapter le patient au respirateur, améliorant ainsi les échanges gazeux et limitant la réaction inflammatoire d'une ventilation mécanique non protective.

Décrire les modalités d'administration et d'association de ces agents

L'administration des agents sédatifs et antalgiques ne peut se faire sans une prise en charge globale du confort de l'enfant via son environnement (nuisances auditives, respect du cycle nycthéméral), la présence des parents auprès de l'enfant et une évaluation fiable, adaptée à l'âge et aux conditions.

En ce qui concerne l'analgésie continue, les recommandations [43] préconisent l'utilisation de la morphine (enfant en ventilation spontanée ou assistée), le sufentanil ou le fentanyl (enfant en ventilation assistée). A l'initiation du traitement, une dose de charge est indispensable, au mieux déterminée par titration, après respect du délai d'action de la molécule choisie. Même si la morphine reste recommandée en association au midazolam en première intention, le

fentanyl et le sufentanil sont administrés largement du fait de la stabilité hémodynamique qu'ils procurent.

En ce qui concerne la sédation continue, l'utilisation du midazolam est recommandée en première intention. L'utilisation du propofol est indiquée dans le contexte postopératoire et lors d'une utilisation limitée à quelques heures chez l'enfant de moins de 15 ans. La kétamine peut être utilisée à posologie antalgique en complément des opiacés et des benzodiazépines.

L'utilisation de curares non dépolarisants est réservée aux situations où une analgésie-sédation bien conduite ne permet pas l'adaptation à la ventilation artificielle d'un enfant dans un état respiratoire grave. Le monitorage du degré de curarisation doit être réalisé et l'indication rediscutée régulièrement.

Afin d'éviter un syndrome de sevrage, l'arrêt des opiacés doit être progressif et adapté à la durée d'administration antérieure du traitement. En effet, le syndrome de sevrage aux opiacés et/ou au midazolam, après une administration prolongée, serait élevé chez l'enfant.

Chez le nouveau-né sous ventilation mécanique, il n'y a actuellement pas assez de preuves pour recommander l'utilisation de la morphine en routine [44]. Elle reste à l'appréciation du médecin. Quant à l'utilisation du midazolam chez le nouveau-né, une méta-analyse suggère l'augmentation des effets secondaires et l'absence de bénéfice clinique [45]. Son utilisation ne doit pas être systématique [37].

Du fait de la fréquence des effets hypotenseurs des médicaments utilisés pour la sédation et analgésie, le texte de 2008 des experts, sur les aspects pédiatriques de la sédation et de l'analgésie en réanimation, recommande de ne pas administrer de sédatif à un état de choc non contrôlé ou une hypovolémie non traitée [43]. Il recommande aussi de ne pas administrer de benzodiazépines à fortes doses en cas de choc cardiogénique. En cas d'inconfort important chez un patient instable sur le plan hémodynamique, l'utilisation d'un vasopresseur peut être justifiée en fonction de la tolérance tensionnelle.

Chez un enfant dans le coma ou curarisé, l'évaluation de la douleur peut être prise en défaut et sous-estimée. L'introduction d'un antalgique sera alors discutée au moindre doute.

Protocoles d'analgésie-sédation en réanimation

Les modalités d'administration de la sédation en réanimation ont beaucoup évolué ces dernières années. L'utilisation de protocoles visant une sédation minimale efficace, voir l'absence de sédation s'est développée en réanimation adulte et a montré un bénéfice sur la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation [46]. En réanimation pédiatrique, des résultats discordants ressortent dans la littérature, la dernière étude récente

sur une large cohorte multicentrique randomisée de presque 2 500 patients ne montrant pas de différence sur les durées de ventilation [47]. Cependant, l'implémentation de ces protocoles dans les services de réanimation pédiatrique reste sans aucun doute à encourager, l'absence de différence retrouvée dans les travaux récents étant, entre autres, le reflet de l'amélioration des pratiques au sein des services depuis plusieurs années [48].

Décrire les outils permettant d'en apprécier l'efficacité

Comme tout traitement, l'administration d'une sédation et d'une analgésie en réanimation doit être évaluée. L'utilisation de scores cliniques, incluant idéalement la conscience, l'analgésie, le confort, l'angoisse, l'agitation et l'adaptation au respirateur, est recommandée. L'évaluation régulière au lit du malade est indispensable afin d'éviter les effets secondaires par surdosage ou réveil retardé et d'adapter les posologies. Sa prise en charge doit impliquer l'ensemble des intervenants en réanimation.

Échelles d'évaluation

Si l'état et l'âge de l'enfant le permettent, les échelles d'autoévaluation, comme l'échelle visuelle simple (EVS) ou l'échelle visuelle analogique (EVA), peuvent être utilisées [43]. L'autoévaluation devient fiable à partir de 5-7 ans.

Chez le nouveau-né, le nourrisson, le jeune enfant et l'enfant non communiquant, l'intervention d'un tiers est indispensable. De nombreuses échelles d'évaluation de la douleur ont été décrites chez l'enfant mais peu sur l'évaluation de la conscience, comparativement à l'adulte. En réanimation pédiatrique, seule l'échelle COMFORT [49] est validée chez un patient ventilé, sédaté mais non curarisé. Elle permet l'évaluation de la douleur et de la conscience des enfants à tous les âges. L'échelle COMFORT-B (behavior = comportementale), comportant 6 items cotés de 1 à 5, a été développée afin d'éviter les difficultés concernant l'évaluation des indicateurs physiologiques (pression artérielle et fréquence cardiaque, difficiles à relever chez l'enfant). Des études confirment sa validité et elle semble plus fiable et plus simple pour évaluer la sédation-analgésie en réanimation pédiatrique [50] :

- Entre 6 et 10 : excès de sédation,
- Entre 11 et 17 : sédation adéquate, enfant confortable,
- Entre 18 et 22 : douleur possible,
- Entre 23 et 30 : sédation insuffisante, enfant douloureux ou inconfortable.

Une autre échelle, la State Behavioral Scale (SBS), est disponible pour évaluer la sédation chez un enfant ventilé en réanimation, mais elle est encore en cours de validation [51].

Index bispectral

L'index bispectral (BIS), grâce à une analyse simplifiée de l'EEG, permet d'évaluer la composante hypnotique de la sédation. Le BIS est validé chez l'enfant en anesthésie mais pas en réanimation. Il existe des variations selon l'âge et l'hypnotique administré. La kétamine, fréquemment utilisée en réanimation, modifie les valeurs du BIS en les augmentant [52], probablement même à dose analgésique. Plusieurs travaux suggèrent une corrélation entre la valeur du BIS et le score COMFORT, mais avec une grande variabilité des mesures [53] ainsi que des valeurs seuils discriminantes différentes entre une sédation légère et profonde [54]. Cependant, cette corrélation n'est pas constante [55] et ne permet donc pas l'utilisation systématique du BIS en réanimation, surtout chez les plus jeunes. Malgré ces limites, il est le seul indicateur disponible d'une sédation inadaptée, encore plus chez le patient curarisé, et son utilisation semble donc intéressante. Les valeurs seuils du BIS les plus souvent utilisées sont les mêmes que chez l'adulte [53]:

- de 81 à 100 : sédation légère,
- de 61 à 80 : sédation modérée,
- de 41 à 60 : sédation profonde,
- inférieure à 40 : sédation très profonde.

Monitorage de l'analgésie

Ces dernières années, plusieurs outils de monitorage ont été proposés dans le but d'évaluer la part de l'analgésie lors de l'anesthésie. Principalement étudiés en anesthésie, ses outils sont basés sur la réponse du système nerveux autonome à la stimulation douloureuse.

La mesure de la conductance cutanée, ou « skin conductance », est une méthode évaluant l'activité électrique à la surface de la peau, celle-ci étant le reflet de l'activité des glandes sudoripares exclusivement innervées par le système sympathique. Elle semble permettre l'évaluation de stress chez le nouveau-né éveillé ou sédaté [56]. En réanimation pédiatrique, chez l'enfant sédaté sous ventilation mécanique, une étude montre une corrélation entre la conductance cutanée et le score COMFORT [57]. Non-invasive et réactive, la conductance cutanée est un outil intéressant qui permettrait une évaluation rapide de la nociception chez les patients non communiquant, sédatés ou non. Cependant, celle-ci paraît difficile lorsque l'activité sympathique est fortement inhibée, comme lors d'une anesthésie générale [58].

L'« analgesia nociception index », ou ANI, est une mesure normalisée de la composante parasympathique du système nerveux autonome. Il s'agit d'une technique d'analyse de la variabilité sinusale du rythme cardiaque. Principalement étudié chez l'adulte, l'ANI est prometteur grâce à des travaux sur l'évaluation de la douleur postopératoire [59], sur la détection d'un stimulus douloureux sous anesthésie par rémifentanil et propofol [60] ou encore sur la douleur à la laryngoscopie [61]. Chez l'enfant, l'ANI nécessite d'être encore évalué, du fait notamment qu'il n'était, initialement, pas adapté pour analyser des fréquences respiratoires et cardiaques élevées de l'enfant [58]. En réanimation, quelques données sont disponibles chez l'adulte où l'ANI permettrait de détecter les stimuli douloureux, chez les patients recevant ou non des catécholamines [62].

La pupillométrie correspond à l'analyse de la dilatation pupillaire. La taille de la pupille est sous l'influence du système nerveux autonome et résulte de la balance entre le tonus sympathique, dilatateur, et le tonus parasympathique, constricteur. Parmi les réflexes pupillaires, le réflexe de dilatation pupillaire (RDP) à la stimulation douloureuse est particulièrement intéressant puisqu'il est corrélé à l'intensité douloureuse chez le sujet sain [63]. Chez l'adulte, le RDP a été étudié en anesthésie et en réanimation où il a été proposé comme facteur prédictif d'une analgésie insuffisante avant aspiration trachéale chez le patient sédaté profondément [64]. Chez l'enfant, des études suggèrent la fiabilité de la pupillométrie en périopératoire, comme, par exemple, la corrélation entre le diamètre pupillaire et les besoins quotidiens en morphine en postopératoire [65]. L'utilisation du pupillomètre est prometteuse, mais son ergonomie reste un problème, encore plus en pédiatrie [58].

Conclusion

Adaptation des posologies aux besoins de l'enfant grâce à l'amélioration de l'évaluation clinique ou paraclinique de la sédation-analgésie, développement de médicaments permettant une meilleure tolérance clinique et la réalisation de procédure en ventilation spontanée, diminution des durées de ventilations, d'hospitalisation voir de la morbidité : tels sont les objectifs actuels vers lesquels se dirigent les équipes de réanimation pédiatrique.

Références

1. Vincent B, Hartmann JF, Wood C, Oriot D. Analgésie et sédation en réanimation pédiatrique. In: Dauger S, Leteurtre S, Beaufils F, Cochat P, eds. *Réanimation pédiatrique 2e édition*. France: DOIN EDITEURS Wolters Kluwer France; 2010:134-147.
2. Couchot E, Blanc F, Ughetto F, Paut O. Sédation en réanimation pédiatrique. In: Springer-Verlag, ed. *Réanimation pédiatrique*. France: Paut O, Orliaguet G; 2013:257-282.
3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2013;41(1):263-306.
4. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, et al. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(11):1383-1394.
5. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *Bmj*. 1992;305(6854):613-616.
6. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric anaesthesia*. 1998;8(6):491-499.
7. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*. 2001;357(9256):606-607.
8. Withington DE, Decell MK, Al Ayed T. A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. *Paediatric anaesthesia*. 2004;14(6):505-508.
9. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive care medicine*. 2003;29(9):1417-1425.
10. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*. 2001;104(7):756-761.
11. Steiner LA, Studer W, Baumgartner ER, Frei FJ. Perioperative management of a child with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Paediatric anaesthesia*. 2002;12(2):187-191.
12. Hermanns H, Lipfert P, Ladda S, Stevens MF. Propofol infusion syndrome during anaesthesia for scoliosis surgery in an adolescent with neonatal progeroid syndrome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(3):392-394.
13. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, et al. [Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. French-speaking Resuscitation Society]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2008;27(7-8):541-551.
14. Kruessell MA, Udink ten Cate FE, Kraus AJ, Roth B, Trieschmann U. Use of propofol in pediatric intensive care units: a national survey in Germany. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012;13(3):e150-154.
15. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Critical care medicine*. 2003;31(3):711-717.
16. Dahmani S, Michelet D, Abback PS, et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatric anaesthesia*. 2011;21(6):636-652.

17. Lin L, Zhang JW, Huang Y, Bai J, Cai MH, Zhang MZ. Population pharmacokinetics of intravenous bolus etomidate in children over 6 months of age. *Paediatric anaesthesia*. 2012;22(4):318-326.
18. Su F, El-Komy MH, Hammer GB, Frymoyer A, Cohane CA, Drover DR. Population pharmacokinetics of etomidate in neonates and infants with congenital heart disease. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2015;36(2):104-114.
19. Hunseler C, Balling G, Rohlig C, et al. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2014;15(6):511-522.
20. Sheng Y, Standing JF. Pharmacokinetic reason for negative results of clonidine sedation in long-term-ventilated neonates and infants. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2015;16(1):92-93.
21. Hoder EL, Leckman JF, Ehrenkranz R, Kleber H, Cohen DJ, Poulsen JA. Clonidine in neonatal narcotic-abstinence syndrome. *The New England journal of medicine*. 1981;305(21):1284.
22. Diaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2007;8(5):419-424.
23. Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, Vu TC, Warman GR. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Paediatric anaesthesia*. 2010;20(5):425-433.
24. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:CD010269.
25. Czaja AS, Zimmerman JJ. The use of dexmedetomidine in critically ill children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2009;10(3):381-386.
26. Finkel JC, Elrefai A. The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesthesia and analgesia*. 2004;98(6):1658-1659, table of contents.
27. Tobias JD. Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *Journal of opioid management*. 2006;2(4):201-205.
28. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive care medicine*. 1992;18(7):415-421.
29. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia*. 1992;47(9):768-774.
30. Enlund M, Lambert H, Wiklund L. The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent conserving device compared with a low flow circle system. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(5):506-511.

31. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive care medicine*. 2011;37(6):933-941.
32. Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescerry J, et al. Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients. *European journal of anaesthesiology*. 2015.
33. Sackey PV, Martling CR, Radell PJ. Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the 'AnaConDa'. *Paediatric anaesthesia*. 2005;15(10):879-885.
34. Eifinger F, Hunseler C, Roth B, et al. Observations on the effects of inhaled isoflurane in long-term sedation of critically ill children using a modified AnaConDa(c)-system. *Klinische Padiatrie*. 2013;225(4):206-211.
35. Welzing L, Oberthuer A, Junghaenel S, Harnischmacher U, Stutzer H, Roth B. Remifentanil/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. *Intensive care medicine*. 2012;38(6):1017-1024.
36. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Pain, anaesthesia, and babies. *Lancet*. 1987;2(8569):1210.
37. Carbal R. [Pain in neonates: pharmacological treatment]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2006;13(2):211-224.
38. Mackenzie A. Guideline statements on the management of procedure-related pain in neonates, children and adolescents. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42(1-2):14-15.
39. Li BL, Ni J, Huang JX, Zhang N, Song XR, Yuen VM. Intranasal dexmedetomidine for sedation in children undergoing transthoracic echocardiography study-a prospective observational study. *Paediatric anaesthesia*. 2015.
40. McMorrow SP, Abramo TJ. Dexmedetomidine sedation: uses in pediatric procedural sedation outside the operating room. *Pediatric emergency care*. 2012;28(3):292-296.
41. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(2):171-182.
42. Michel F, Vialet R, Hassid S, et al. Sevoflurane for central catheter placement in neonatal intensive care: a randomized trial. *Paediatric anaesthesia*. 2010;20(8):712-719.
43. Nolent P, Laudenbach V. [Sedation and analgesia in the paediatric intensive care unit]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2008;27(7-8):623-632.
44. Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):CD004212.
45. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):CD002052.
46. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475-480.
47. Curley MA, Wypij D, Watson RS, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(4):379-389.

48. Mehta S. Protocolized sedation in critically ill children. *Jama*. 2015;313(4):363-364.
49. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *Journal of pediatric psychology*. 1992;17(1):95-109.
50. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2005;6(1):58-63.
51. Curley MA, Harris SK, Fraser KA, Johnson RA, Arnold JH. State Behavioral Scale: a sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2006;7(2):107-114.
52. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(3):336-340.
53. Crain N, Slonim A, Pollack MM. Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2002;3(1):11-14.
54. Triltsch AE, Nestmann G, Orawa H, et al. Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study. *Critical care*. 2005;9(1):R9-17.
55. Twite MD, Zuk J, Gralla J, Friesen RH. Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2005;6(6):648-653; quiz 654.
56. Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2000;83(2):F143-147.
57. Gjerstad AC, Wagner K, Henrichsen T, Storm H. Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics*. 2008;122(4):e848-853.
58. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatric anaesthesia*. 2015;25(1):73-82.
59. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Begou G, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *British journal of anaesthesia*. 2013;111(3):453-459.
60. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(6):1024-1030.
61. Boselli E, Bouvet L, Begou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva anestesiologica*. 2015;81(3):288-297.

62. Broucqsault-Dedrie C, Nseir S, de Jonckheere J, Lemaire C, Durocher A. Validité de la mesure de la variabilité du rythme cardiaque pour l'évaluation de la nociception chez les patients de réanimation. Paper presented at: 41ème congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)2013.
63. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*. 1995;61(3):435-439.
64. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Theraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Critical care*. 2013;17(4):R161.
65. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(12):1125-1131.