



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008) 623–632

annales
françaises
D'ANESTHÉSIE
ET DE RÉANIMATION

<http://france.elsevier.com/direct/ANNFAR/>

Textes des experts

Sédation et analgésie en réanimation – Aspects pédiatriques[☆]

Sedation and analgesia in the paediatric intensive care unit

P. Nolent^a, V. Laudenbach^{b,*}

^a Service de réanimation polyvalente, hôpital Armand-Trousseau, 75571 Paris cedex 12, France

^b Service de pédiatrie néonatale et réanimation, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen cedex, France

Disponible sur Internet le 9 juillet 2008

Résumé

La sédation et l'analgésie représentent un des enjeux primordiaux de la réanimation pédiatrique, entre autres pour des raisons éthiques. Les objectifs visés et les traitements disponibles dans ce contexte ne diffèrent pas fondamentalement de ceux de la réanimation des patients adultes. Par exemple, alors que le midazolam nous semble la benzodiazépine de premier choix, il n'existe pas d'argument pour recommander un morphinomimétique en particulier chez l'enfant. Il existe cependant de nombreuses particularités pédiatriques : compréhension et expression de la douleur différentes, méthodes d'évaluation, présence et implication des parents, pharmacologie, pathologies. Il convient de bien connaître ces particularités pour utiliser les outils d'évaluation et les thérapeutiques adaptés aux différentes situations. La pauvreté de la littérature ne permet pas la rédaction de recommandations basées sur un niveau de preuve élevé mais un ensemble de pratiques communément mises en œuvre nous semble pouvoir être proposé : rédaction de protocoles d'évaluation et de traitement, formation des personnels, constitution d'équipes référentes locales. Le propofol mérite une mention particulière : son emploi prolongé plus de quelques heures est fortement déconseillé chez l'enfant en raison du risque de propofol infusion syndrome. Il paraît indispensable d'encourager la réalisation d'études cliniques destinées à répondre à des questions qui relèvent de la pratique pluriquotidienne, telles que les modalités exactes d'adaptation ou d'arrêt d'une sédation-analgésie, le choix privilégié de l'une ou l'autre molécule ou encore la place des approches non médicamenteuses chez l'enfant.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Sedation and analgesia are a constant challenging issue in paediatric intensive care units, for ethical reasons among others. Basically, goals and available treatments in that context do not differ from those in adults. For instance, while we propose midazolam as the first choice benzodiazepine, there is no evidence for encouraging the use of one morphinomimetic rather than others in children. On the other hand, numerous paediatric specificities do exist: understanding and expression of pain both different and difficult, presence and involvement of the parents, pain assessment methods, pharmacology, pathologies. It is therefore mandatory to know these specificities to ensure a proper use of evaluation tools and therapeutics. The paucity of strong evidence from the literature does not allow producing definitive consensus guidelines. However, some practices can be highlighted such as the use of written protocol on pain/sedation evaluation and therapeutics adapted to children, literature data and local habits, the training of medical/nursing staff and the constitution of local referring team. A particular attention should be paid to propofol: its use longer than several hours should be strongly discouraged in infants and children due to the risk of Propofol Infusion Syndrome. Further clinical studies should be conducted in an attempt to provide answers to routine, daily issues and questions, for example, how to tailor the level of sedation to the needs of the patient, how to stop it, which drug must be preferred or what place for non-pharmacological approaches.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Douleur ; Morphine ; Fentanyl ; Sufentanil

Keywords: Pain; Morphine; Fentanyl; Sufentanil

[☆] Conférence de consensus Sfar-SRLF. Sédation et analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). Paris, 15 novembre 2007.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincent.laudenbach@chu-rouen.fr (V. Laudenbach).

1. Introduction

Les enfants admis en réanimation sont exposés à l'inconfort et à la douleur en raison des pathologies motivant leur séjour et de la multiplicité des procédures invasives. L'évaluation et la prise en charge de la douleur sont difficiles dans ce contexte. Il existe dans ces situations une composante émotionnelle intense dans une population psychologiquement vulnérable. Chez les très jeunes enfants, l'absence de compréhension de la douleur et l'impossibilité à la verbaliser ou à l'exprimer clairement renforcent ces difficultés.

Les parents sont soumis à un stress d'autant plus intense s'ils constatent douleur, anxiété ou inconfort chez leur enfant. Ce stress concerne également les équipes soignantes : une douleur ou une angoisse incontrôlée chez l'enfant peuvent entraîner des réactions de frustration et de colère dans le personnel, éventuellement à l'origine de conflits professionnels.

L'élaboration de recommandations afin d'obtenir une sédation et une analgésie optimales chez les enfants en réanimation est donc utile. Une démarche de ce type a été menée par la Pediatric Intensive Care Society britannique [1]. Il faut, comme l'ont fait les auteurs de ces recommandations, souligner la pauvreté de la littérature dans ce domaine de la réanimation pédiatrique. La plupart des références disponibles sont issues d'analyses rétrospectives et/ou concernent des collectifs de patients faibles ou très faibles. De nombreuses séries de patients incluent des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants, alors que d'importantes variations pharmacocinétiques existent au cours des premiers mois de vie.

Lorsqu'il n'existe pas de données fondées sur un niveau de preuve suffisamment élevé, les avis émis sont ceux des auteurs de ce texte.

Seules les spécificités pédiatriques sont précisées.

2. Acquisition des données

La recherche a porté sur la base des données PubMed de 1990 à 2007. Les mots clés suivants ont été utilisés, notamment : *intensive, care, pediatric, child, children, sedative, sedation, fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil, opiate, opioid, morphine, methadone, dexmedetomidine, midazolam, lorazepam, weaning, withdrawal*, avec le filtre âge patients inférieur à 18 ans.

3. Synthèse des données

3.1. Définition et buts de la sédation et de l'analgésie

La définition et les buts de la sédation et de l'analgésie en réanimation pédiatrique sont identiques à celles de l'adulte. La stratégie choisie doit être compatible avec le maintien d'une stabilité hémodynamique et ne doit pas prolonger inutilement la ventilation artificielle et le séjour en réanimation. Selon le stade évolutif, on peut chercher à obtenir l'immobilité ou, inversement, la coopération de l'enfant.

Concernant les répercussions durables, il est établi, en conditions expérimentales, que des stimuli douloureux appliqués

à de jeunes rongeurs entraînent une augmentation de leur sensibilité à la douleur sur le long terme [2]. Le corrélat clinique de ces expériences est établi chez l'humain [3]. Cela constitue un argument supplémentaire pour contrôler la douleur chez l'enfant. Enfin, l'incidence du syndrome de stress post-traumatique et des troubles du comportement après un séjour en réanimation pédiatrique serait élevée, pouvant dépasser 10 % [4]. Il est possible que la stratégie de sédation-analgésie initiale puisse prévenir ces troubles mais il n'existe pas de preuve.

3.2. Moyens thérapeutiques pour la sédation et l'analgésie

La rédaction de protocoles adaptés à l'âge de l'enfant doit être encouragée, ainsi que la formation des personnels. L'existence, dans l'établissement, d'une équipe multidisciplinaire (anesthésistes, pédiatres, psychologues, infirmières spécialisées) dédiée à la prise en charge des situations difficiles peut être utile.

3.2.1. Moyens non pharmacologiques

Les aspects relationnels (interaction avec l'enfant, explication des soins, présence parentale) doivent être largement encouragés, même si leur influence réelle est difficilement quantifiable. Des approches comportementales composites destinées à limiter les conséquences psychologiques de l'hospitalisation pour l'enfant et ses parents (supports pédagogiques à l'intention des enfants et des parents, implication des parents dans les soins, entretiens avec des psychologues) commencent à être rapportées dans la littérature [5]. Leurs résultats, encourageants, mais impliquant une organisation complexe et des ressources humaines importantes, ne peuvent, actuellement, faire l'objet de recommandations. De même, la limitation des nuisances (bruit, lumière) est vraisemblablement importante.

Le saccharose oral n'a pas d'effet antalgique significatif en dehors de la période néonatale [6].

3.2.2. Moyens pharmacologiques

La littérature n'est quasiment constituée que d'avis d'experts [7–9]. Il n'existe pas un médicament adaptée à toutes les situations. Les médicaments disponibles sont plus efficaces en association. Comme chez l'adulte, sont employés, notamment :

- hypnotiques : benzodiazépines (midazolam), kétamine, pentobarbital/thiopental. Des rapports anecdotiques citent également diazépam, lorazépam, hydrate de chloral, hydroxyzine, clonidine, dexmédétomidine (non commercialisée en France), phénobarbital, étomidate (administration ponctuelle), gabapentine et antidépresseurs tricycliques (prévention ou traitement de douleurs neuropathiques sur délabrement tissulaires traumatiques) ;
- analgésiques morphiniques : morphine, fentanyl, sufentanil (sans documentation bibliographique). Des rapports anecdotiques citent également l'hydromorphone ou le rémifentanil.

Un descriptif détaillé de la pharmacologie de ces différents agents sort du cadre de ce texte. Le [Tableau 1](#) résume les

Tableau 1
Principales caractéristiques pharmacocinétiques d'agents couramment employés en réanimation pédiatrique

Agent	Volume de distribution (l/kg)	Clairance plasmatique (ml/min/kg)	Demi-vie d'élimination (minute)
Midazolam	2,4	13	2,4
Morphine	5,1	23,8	234
Fentanyl	3,1	11,5	244
Sufentanil	2,7	16,9	140
Thiopental	2,1	6,6	366
Kétamine	1,9	16,8	100

D'après Anesthésiologie pédiatrique, Ecoffey, C, Hamza, J, Meistelman, C. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1997

principales caractéristiques pharmacocinétiques des agents habituellement employés en France. Ces données sont issues d'études réalisées dans le cadre d'anesthésies programmées et non en réanimation.

3.2.2.1. Benzodiazépines. Les études de pharmacocinétique concernant le midazolam en réanimation pédiatrique sont rares, basées sur des effectifs faibles et souffrent de défauts de conception. Elles n'ont pu établir de corrélation entre les concentrations plasmatiques mesurées et les scores de sédation (COMFORT scale) [10]. Les causes possibles sont notamment les effectifs de patients faibles, la variabilité des délais d'administration, l'existence de médicaments sédatifs associées et/ou de phénomènes de tolérance [10]. La demi-vie d'élimination du midazolam mesurée chez des enfants âgés de deux jours à 17 ans est de $5,5 \pm 3,5$ h [11]. Un bolus de 100 µg/kg suivi d'une dose médiane de 90 µg/kg par heure (50–400) permet d'obtenir un score COMFORT inférieur à 26 dans une série de 14 enfants [12].

Le lorazépam injectable (Ativan[®]) est l'hypnotique de choix pour la sédation des patients adultes en réanimation d'après la Society of Critical Care Medicine nord-américaine. L'expérience publiée en pédiatrie est encore plus limitée qu'avec le midazolam. Cette forme commerciale n'est disponible en France que sur ATU et son indication est l'état de mal comitial.

Il est utile de savoir que l'Ativan[®] 1 mg/ml comporte environ 0,4 ml de propylène glycol par millilitre de solution. Plusieurs cas d'intoxication au propylène glycol ont été rapportés chez des patients traités par des doses de lorazépam intraveineuse supérieures à 50 µg/kg par heure [13]. Dans une série de 11 enfants (un à 15 mois), l'administration d'Ativan[®] (100 à 330 µg/kg par heure, posologies supérieures à celles de l'ATU française) s'est accompagnée d'une augmentation des concentrations plasmatiques de propylène glycol sans manifestation toxiques cliniques [14]. Le propylène glycol est en fait employé comme solvant d'autres molécules et des intoxications analogues ont été décrites après administration de diazépam, étomidate et phénobarbital.

3.2.2.2. Barbituriques. Le pentobarbital et le thiopental (1–5 mg/kg par heure) ont été employés en seconde intention chez des enfants en échec d'une sédation associant benzodia-

zépines et morphiniques. Leur tolérance hémodynamique est variable [8,15]. Par ailleurs, l'administration de barbituriques peut être envisagée en présence d'une hypertension intracrânienne réfractaire chez l'enfant ayant un traumatisme crânien grave et une hémodynamique stable [16].

3.2.2.3. Kétamine. L'usage de la kétamine est rapporté en réanimation pédiatrique sous la forme de séries de cas, notamment pour la réalisation d'actes ponctuels (cathétérismes, endoscopies) [17]. Les effets indésirables rapportés sont connus, notamment : laryngospasmes, hypersécrétion salivaire et bronchique, désaturation, états d'agitation. L'utilisation en perfusion continue est également rapportée, à la posologie de 1 à 2 mg/kg par heure [18,19].

3.2.2.4. Propofol. L'utilisation prolongée du propofol doit, selon nous, être fermement déconseillée chez l'enfant en raison du risque de *propofol infusion syndrome* (PIS). Cette entité, décrite depuis 1992, a été rapportée environ 30 fois dans la littérature [20–24]. Longtemps contestée, puis considérée comme spécifique du jeune enfant, elle semble pouvoir être également observée chez l'adulte [25–29]. La fréquence exacte du PIS est inconnue. La plupart des cas publiés concernaient des patients recevant des posologies élevées (supérieures à 5–6 mg/kg par heure) pendant plus de 48 heures, mais des cas de survenue plus rapide ont également été rapportés [30]. Ces patients ont développé une instabilité hémodynamique avec défaillance myocardique, élévation de la troponine I, acidose métabolique et hyperlactacidémie, hépatomégalie, hyperlipidémie, rhabdomyolyse, myoglobulinurie, hyperkaliémie et insuffisance rénale aiguë, évoluant vers la bradyarythmie et l'asystolie, puis le décès. Certains patients ont évolué favorablement, parfois après mise en œuvre d'une hémofiltration veineuse. Le mécanisme supposé à l'origine de ce syndrome serait une inhibition du métabolisme oxydatif des acides gras libres au niveau mitochondrial [20,23,31–33]. La question de savoir si le PIS ne survient que chez des patients prédisposés sur le plan génétique ou porteurs de cytopathies mitochondriales infracliniques n'est pas tranchée. Il faut noter qu'un tel syndrome n'a jamais été rapporté chez des patients ne recevant pas de propofol.

Il n'existe pas d'étude établissant de façon certaine la responsabilité du propofol dans un excès de mortalité en réanimation pédiatrique. Une telle étude semble difficile à mener pour plusieurs raisons : incidence du PIS faible, possibilité d'une susceptibilité individuelle non prévisible, considérations éthiques [34,35]. Quelques séries d'enfants ayant reçu une sédation prolongée par propofol en réanimation sans événement indésirable ont été rapportées [36–38]. Dans une lettre aux prescripteurs, AstraZeneca recommandait de ne pas employer le Diprivan[®] pour la sédation des enfants en réanimation (la dite lettre n'est plus accessible en ligne à la date de soumission du manuscrit). La firme rapportait les résultats d'une étude randomisée au cours de laquelle 327 enfants avaient reçu, pour sédation en réanimation, du Diprivan[®] 1 % (109 patients), du Diprivan[®] 2 % (113 patients) ou d'autres sédatifs « standard » (105 patients) [39]. La posologie initiale

du Diprivan[®] était de 5,5 mg/kg par heure. Le nombre de décès relevés était, respectivement, de 9, 12 et 4. La FDA n'avait pu établir de lien entre la pathologie des enfants et leur décès et faisait part de ses réserves quant à la sécurité d'emploi du Diprivan[®] dans cette indication. Les autorités de santé britanniques et canadiennes ont émis une contre-indication formelle. L'AMM française du Diprivan[®] n'autorise pas son emploi pour sédation prolongée avant l'âge de 15 ans.

L'emploi ponctuel du propofol reste possible pour la réalisation d'actes diagnostiques ou thérapeutiques.

3.2.2.5. Morphiniques. Il n'existe pas de publication évaluant l'efficacité de la morphine, du fentanyl ou du sufentanil en réanimation pédiatrique, en dehors de données néonatales.

L'incidence réelle de la rigidité thoracique après administration d'un bolus de morphiniques chez l'enfant n'est pas connue. Elle est probablement rare et ne doit pas être confondue avec une obstruction des voies aériennes supérieures.

La tolérance aux opiacés, en général observée vers une à deux semaines, serait plus rapide avec le fentanyl, si le patient recevait un traitement préalable pour douleur chronique ou en cas de séjour prolongé antérieur en réanimation [40]. Le traitement est l'augmentation des doses. Il n'existe pas de dose plafond, seule la survenue des effets indésirables est un facteur limitant. La rotation des opiacés (avec conversion équianalgésique et en prenant garde au phénomène de tolérance croisée incomplète) peut être utile dans une situation de tolérance [40].

3.2.3. Autres moyens pharmacologiques analgésiques

Bien que son usage ne soit pas documenté en réanimation pédiatrique, l'utilisation du paracétamol est fréquente en France, notamment en raison de son excellente tolérance. Il n'est efficace que sur les douleurs faibles à modérées, prolongées et non sur la prévention des douleurs aiguës liées à une procédure.

La crème Emla[®] bénéficie d'une AMM dès la période néonatale. La posologie (nombre de sites de ponction) doit être adaptée à l'âge, afin de prévenir le risque de toxicité systémique. Son emploi doit être encouragé. Afin de limiter le nombre de ponctions douloureuses, une attention particulière doit être portée à la rationalisation des prélèvements sanguins (indication, regroupement). Si un cathéter artériel ou veineux est en place, il faut privilégier son utilisation pour les prélèvements.

Il n'existe pas d'étude rapportant l'emploi du protoxyde d'azote en réanimation pédiatrique. À condition de respecter les contre-indications, son utilisation pour l'analgésie lors de procédures ponctuelles semble possible et intéressante chez des patients sélectionnés (ablation de drain ou de cathéter tunnalisé, par exemple).

3.2.4. Curares

Chez les enfants hospitalisés en réanimation, les curares seraient employés au cours de 6 à 16 % des jours de ventilation mécanique [41]. Le vécuronium est le curare le plus souvent cité [42]. Les indications, modalités de surveillance et effets indésirables ne diffèrent pas de ceux de l'adulte.

3.3. Outils et impact de l'évaluation de la sédation et de l'analgésie

Les buts de l'évaluation de la douleur en réanimation pédiatrique sont de décrire la douleur et les facteurs qui peuvent l'influencer ; d'aider à diagnostiquer la douleur, prédire la nécessité d'un traitement et évaluer son efficacité ; d'homogénéiser les pratiques et de déterminer l'impact des interventions sur le devenir de l'enfant.

L'évaluation de la douleur de l'enfant en réanimation se heurte à différentes difficultés :

- l'existence de facteurs confondants (atteinte neurologique, curarisation...);
- la confusion entre variations physiologiques liées à la douleur et celles liées à la pathologie motivant l'admission ;
- pas de verbalisation de la douleur avant deux à trois ans ;
- la distinction entre signes de douleur et anxiété difficile, voire impossible ;
- la réponse comportementale à la douleur variable en fonction de la nature de celle-ci, de l'âge de l'enfant et d'un enfant à l'autre ;
- les variations dans la corrélation entre intensité de la douleur et réponse comportementale : l'absence de réponse comportementale importante n'élimine pas une douleur intense.

3.3.1. Autoévaluation/hétéroévaluation

Les travaux évaluant la douleur en réanimation pédiatrique ont tous retenu la nécessité d'une hétéroévaluation. Il n'existe pas réellement d'argument pour récuser de principe l'emploi d'une échelle d'autoévaluation de type échelle verbale simple (EVS), échelle visuelle analogique (EVA) ou échelle des visages (Faces Pain Scale-Revised [FPS-R]) si l'état et l'âge de l'enfant le permettent (phase de convalescence, enfant de plus de quatre ans).

Les outils d'évaluation de la douleur de l'enfant (Tableau 2) se décomposent en échelles d'évaluation comportementales (uni- ou multidimensionnelles) et échelles d'évaluation composites, associant paramètres physiologiques (variations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle) et comportementaux. Sur le plan comportemental, l'existence de corrélations entre différentes modifications de l'expression et de la motricité faciale et l'intensité de la douleur est bien établie chez le nourrisson et l'enfant [43]. Les autres items comportementaux habituellement inclus dans les échelles sont les pleurs ou la vocalisation de la douleur, les mouvements corporels, la « consolabilité » et la qualité du sommeil. Il peut être difficile de distinguer les modifications comportementales liées à la douleur, à la peur ou à l'anxiété de celles résultant d'autres causes (fatigue, faim). Dans une étude observationnelle, la distinction entre anxiété et douleur par des infirmières de réanimation pédiatrique s'est avérée impossible [44].

La littérature comporte la description d'au moins 30 échelles différentes pour l'évaluation de la douleur ou de l'inconfort en pédiatrie (11 néonatales, 13 pour enfants de 0 à trois ans et sept pour enfants de plus d'un an) (Tableau 2). Dans la plupart des cas, la population analysée pour leur élaboration était

Tableau 2

Échelles d'hétéroévaluation de la douleur et du confort applicables chez l'enfant en réanimation (nouveau-né exclu)

Échelle	Population	Référence
Modified Infants Pain Scale (MIPS)	4–30 semaines	[72]
Pain Observation Scale for Young Children (POCIS)	1–4 ans	[73]
Preverbal, Early Verbal Pediatric Pain Scale (PEPPS)	12–24 mois	[74]
Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale (TPPPS)	1–5 ans	[75]
Child Facial Coding System (CFCS)	1–6 ans	[76]
Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS)	1–7 ans	[50]
Neonatal Facial Coding System (NFCS)	0–18 mois	[77]
COMFORT	0–36 mois	[45,46,48]
Riley Infant Pain Scale (RIPS)	0–36 mois	[78]
Postoperative Pain Scale (POPS)	0–36 mois	[78]
Nursing Assessment of Pain Intensity (NAPI)	0–36 mois	[79]
Children and Infants Postoperative Pain Scale (CHIPPS)	0–5 ans	[80]
Behavioral Pain Score (BPS)	3–36 mois	[81]
Modified Behavioral Pain Score (MBPS)	4–6 mois	[82]
Face, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC)	2–7 ans	[83]
State Behavioural Scale (SBS)	6 semaines à 6 ans	[84]
Objective Pain Scale (OPS)	6 mois à 13 ans	[85]

constituée de patients ne présentant pas de pathologie sévère. Le développement de nouvelles échelles, spécifiques à la réanimation pédiatrique, reste donc utile. On distingue les échelles évaluant la réponse à une douleur aiguë immédiate, telles que l'échelle CHEOPS et celles évaluant la réponse à une douleur aiguë persistante, moins nombreuses, telles que la COMFORT scale [45,46]. Aucune échelle utilisée seule ne peut répondre à toutes les situations rencontrées en réanimation. Un score de douleur ou d'inconfort n'est donc qu'un élément parmi d'autres dans l'évaluation.

Les corrélations entre échelles d'auto- et d'hétéroévaluation sont généralement médiocres à moyennes [47]. De même, les corrélations entre variations physiologiques et critères comportementaux sont faibles (r moyen autour de 0,3) [47]. Certaines échelles sont utilisées et citées sans avoir été évaluées (Wong-Baker, Sedation Agitation Score, Motor Assessment Scale).

Il n'y a pas de *gold standard* pour l'hétéroévaluation de la douleur en réanimation pédiatrique.

L'échelle COMFORT est la plus couramment employée aux États-Unis [42]. Développée en réanimation pédiatrique chez des enfants intubés, elle a d'abord été validée comme outil de mesure du niveau de sédation, avant de l'être comme outil d'évaluation de la douleur [45,46,48]. Elle varie de 8 à 40, le niveau de sédation-analgésie optimal se situant entre 17 et 23 à 26 selon les études. Bien que ce soit une des échelles les plus employées et étudiées dans cette population [42], sa validité de construit, son applicabilité clinique et sa concordance inter-observateurs présentent des limites. Elle comporte notamment, dans sa version originale, une mesure de variations de paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, pression artérielle sanglante) par rapport à une valeur « de base » sur six mesures effectuées en deux minutes. Outre la difficulté à définir la valeur « de base » et à obtenir un recueil reproductible des variations, ces dernières peuvent être influencées par des facteurs hémodynamiques (catécholamines, hypovolémie). Pour ces raisons, une version modifiée, la COMFORT-Behaviour (B) scale, a été élaborée et validée [49].

Les échelles CHEOPS, OPS, TPPPS et FLACC ont également une validité d'apparence jugée bonne [50].

Il n'existe pas d'étude évaluant l'impact d'une évaluation clinique systématique de la douleur dans le contexte de la réanimation pédiatrique (hors néonatalogie). Leur réalisation doit être encouragée.

Des échelles ont été élaborées pour évaluer le degré de stress parental lors de l'hospitalisation d'un nourrisson (Parental Stressor Scale : Infant Hospitalization ; PSS : PICU ; PSS : NICU).

3.3.2. Place de l'index bispectral (BIS)

Le BIS est un signal EEG traité, procurant une mesure relative du niveau de sédation [51]. Plusieurs études ont montré que le BIS était plus ou moins bien corrélé à différents scores cliniques chez des enfants en réanimation pédiatrique [9,52–54]. La série la plus importante a étudié de façon prospective une population de 75 enfants, d'âge médian dix mois (extrêmes : un mois–12 ans), traités par midazolam–fentanyl depuis moins de 24 heures [9]. En première analyse, le r de Spearman était de 0,54. En moyennant les valeurs obtenues pour chacun, le r montait à 0,61. Chez les patients profondément sédatisés (score COMFORT médian 11 (8–40)), il n'était pas possible, avec le score de COMFORT, de distinguer les patients ayant des BIS faibles (40–60) et très faibles (< 40) [9].

Dans une autre série analysant 40 enfants, il existait une corrélation faible (r de Spearman 0,525) entre score de COMFORT et BIS [55]. Les auteurs différenciaient les états de sédation adéquate (COMFORT 17–26) des états de sédation excessive (COMFORT 8–16) en se basant sur un seuil de BIS de 83 (sensibilité 75,9 %, spécificité 81,8 %). À condition d'être dans des conditions d'impédances extrêmement rigoureuses, le BIS prédisait correctement un excès de sédation chez 90 % des malades mais seulement chez 55 % de ceux sédatisés de façon adéquate. Il n'existait par ailleurs plus de corrélation significative si l'impédance était très légèrement moins bonne ($5,1 \pm 2,2$ k Ω versus $3,3 \pm 1,8$ k Ω) [55].

En fait, toutes les études sur ce sujet souffrent de biais méthodologiques importants (absence d'évaluation des scores cliniques et du BIS par des investigateurs différents, utilisation de scores cliniques non validés en réanimation pédiatrique [score de Ramsay] [52]) ou ne trouvent que des corrélations à la limite de la signification. Ces corrélations faibles peuvent s'expliquer par le fait que les approches comparées ne mesurent pas exactement les mêmes phénomènes (degré d'éveil pour le BIS, degré de confort pour les scores cliniques). Les seuils de BIS entre des niveaux de sédation adéquate et excessive sont très variables allant, selon les études, de 42 [52] à 83 [55]. Toutes les études ont été réalisées chez des enfants admis depuis moins de 24 heures en réanimation. Les âges des patients sont variables, incluant fréquemment des enfants de moins de six mois, population dans laquelle l'algorithme du BIS n'est pas validé et dans laquelle il existe une évolution avec l'âge des profils EEG. Malgré son intérêt potentiel, il n'existe donc pas d'argument pour recommander l'utilisation du BIS en routine. Il devrait probablement être évalué dans des populations sélectionnées où l'évaluation clinique est plus difficile ou impossible (enfants curarisés ou excessivement sédatisés) [56].

Il n'existe pas d'étude analysant l'apport de l'étude de l'entropie spectrale ou des potentiels évoqués auditifs pour la conduite de la sédation en réanimation pédiatrique.

3.4. Quand et comment arrêter une sédation-analgésie ?

L'incidence des syndromes de sevrage aux opiacés et/ou au midazolam après un usage prolongé serait élevée chez l'enfant. L'incidence du sevrage au midazolam a été estimée entre 17 et 30 % [57,58]. Dans une étude rétrospective menée chez 40 enfants ventilés, âgés de six mois à 14 ans, une dose cumulée de midazolam supérieure à 60 mg/kg était significativement associée à la survenue d'un syndrome de sevrage [57]. Parmi les opiacés, le fentanyl est la molécule pour laquelle la survenue d'un syndrome de sevrage est le plus souvent rapportée, probablement en raison de sa plus grande fréquence d'utilisation. Là encore, la dose cumulée et la durée du traitement sont des éléments associés au risque de survenue d'un syndrome de sevrage. Une étude prospective, menée sur 23 enfants âgés d'une semaine à 22 mois, a montré qu'une dose cumulée de fentanyl supérieure à 1,5 mg/kg ou une durée de traitement supérieure à cinq jours était associée à 50 % de chance de survenue d'un syndrome de sevrage si le traitement était arrêté sur deux jours. L'incidence du syndrome de sevrage atteignait pratiquement 100 % si la dose cumulée était supérieure à 2,5 mg/kg ou si la durée de traitement était supérieure à neuf jours [59]. Il n'existe pas de données similaires pour la morphine.

Il n'existe pas de score de référence pour évaluer le syndrome de sevrage de l'enfant. De nombreuses équipes utilisent le score néonatal de Finnegan (en fait très peu évalué dans la littérature) adapté à l'enfant (Tableau 3). D'autres ont développé des scores propres à leurs pratiques qui regroupent les signes cliniques de sevrage avec un système de cotation.

Tableau 3
Score de sevrage de Finnegan adapté à l'enfant

Signe/symptôme	Score
Pleurs excessifs	2
Pleurs incessants	3
Sommeil < 1 h	3
Sommeil < 2 h	2
Sommeil < 3 h	1
ROT vifs	2
ROT très vifs (clonus)	3
Tremblements modérés à stimulation	1
Tremblements importants à stimulation	2
Tremblements modérés au repos	3
Tremblements importants au repos	3
Hypertonie	2
Convulsions	5
Bâillements fréquents	1
Excoriations	1
Sueurs	1
Température > 38,5 °C	1
Encombrement nasal	1
Éternuements	1
Respiration nasale bruyante	2
Tachypnée	1
Tachycardie	1
Succion excessive	1
Difficultés d'alimentation	2
Régurgitations	2
Vomissements en jet	3
Selles diarrhéiques	2
Selles liquides	3

Score < 8 = sevrage léger ; 8–11 = sevrage modéré ; score supérieur à 11 = sevrage sévère.

La prévention du syndrome de sevrage repose habituellement sur une diminution progressive de la posologie des traitements en cours. Plusieurs protocoles de prévention ont été rapportés. Certains se fondent sur la durée du traitement avec une diminution quotidienne adaptée à cette dernière (Tableau 4) [60–62]. D'autres adaptent la diminution au score de sevrage réalisé régulièrement [63]. Aucune de ces propositions de protocole n'est issue d'études prospectives randomisées.

Le traitement d'un syndrome de sevrage peut être nécessaire si le protocole de décroissance n'a pas eu l'efficacité escomptée. Une première attitude couramment proposée est la réintroduction de la ou des médicament(s) précédemment utilisés, afin de reprendre une décroissance progressive. Si on choisit de relayer le traitement précédent par un autre traitement, plusieurs molécules sont possibles. Celle qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études récentes est la méthadone. C'est un opiacé de synthèse d'action prolongée et à la biodisponibilité excellente. Elle permet un relais par voie orale avec des intervalles de prises espacés (toutes les 12–24 heures). Les doses initiales du relais par méthadone et les intervalles de prise sont extrêmement variables d'une publication à l'autre. Le rapport de conversion de la dose quotidienne de fentanyl à la dose quotidienne de méthadone peut varier de 1:1 à 1:10 selon les études [62,64–66]. Une étude rétrospective portant sur 30 patients âgés de 0,1 à 16 ans a établi que la dose optimale quotidienne de méthadone est de 2,5 fois la dose quotidienne de fentanyl [67]. Le rythme de décroissance

Tableau 4
Schéma de décroissance du fentanyl en fonction de la durée de traitement

Ducharme et al. [60]		Franck et al. [61]		Tobias [62]	
Durée traitement (j)	Diminution quotidienne	Durée traitement (j)	Diminution quotidienne	Durée traitement (j)	Diminution
< 1	Inutile			< 3-5	10-15 %/6-8 h
1-3	≈20 %				
4-5	Moins de 20 %	5-14	20 %		
6-7	≈13 %				
8-14	8-13 %				
15-21	Moins de 8 %	> 14	10 %		
> 21	≈3 %				

de la méthadone est également très variable : de 20 % par semaine à 20 % par jour. Une étude randomisée comparant un sevrage sur cinq jours (diminution de 20 % par jour) et un sevrage sur dix jours (diminution de 10 % par jour) portant sur 37 enfants d'un âge moyen de dix mois a montré une tolérance identique pour les deux schémas [68]. Certains auteurs, appliquant les recommandations officielles, préconisent de ne pas dépasser une dose de 40 mg de méthadone par jour [66]. D'autres rapportent des doses quotidiennes nettement supérieures à ce seuil, sans effet indésirable observé [67,69].

La dexmédétomidine est également citée dans la littérature dans cette indication, mais n'est pas commercialisée en France [70].

Il a également été rapporté l'utilisation de la voie sous-cutanée pour administrer du fentanyl et du midazolam en relais d'une sédation intraveineuse chez neuf enfants âgés de trois à sept ans [71].

3.5. Conduite pratique de la sédation analgésique

Une prise en charge adaptée de la sédation analgésique s'impose chez tout enfant hospitalisé en réanimation Fig. 1.

Une attention particulière doit être portée sur l'environnement (atténuation des nuisances acoustiques, respect des cycles nyctéméraux...), bien que la littérature sur ce point soit limitée.

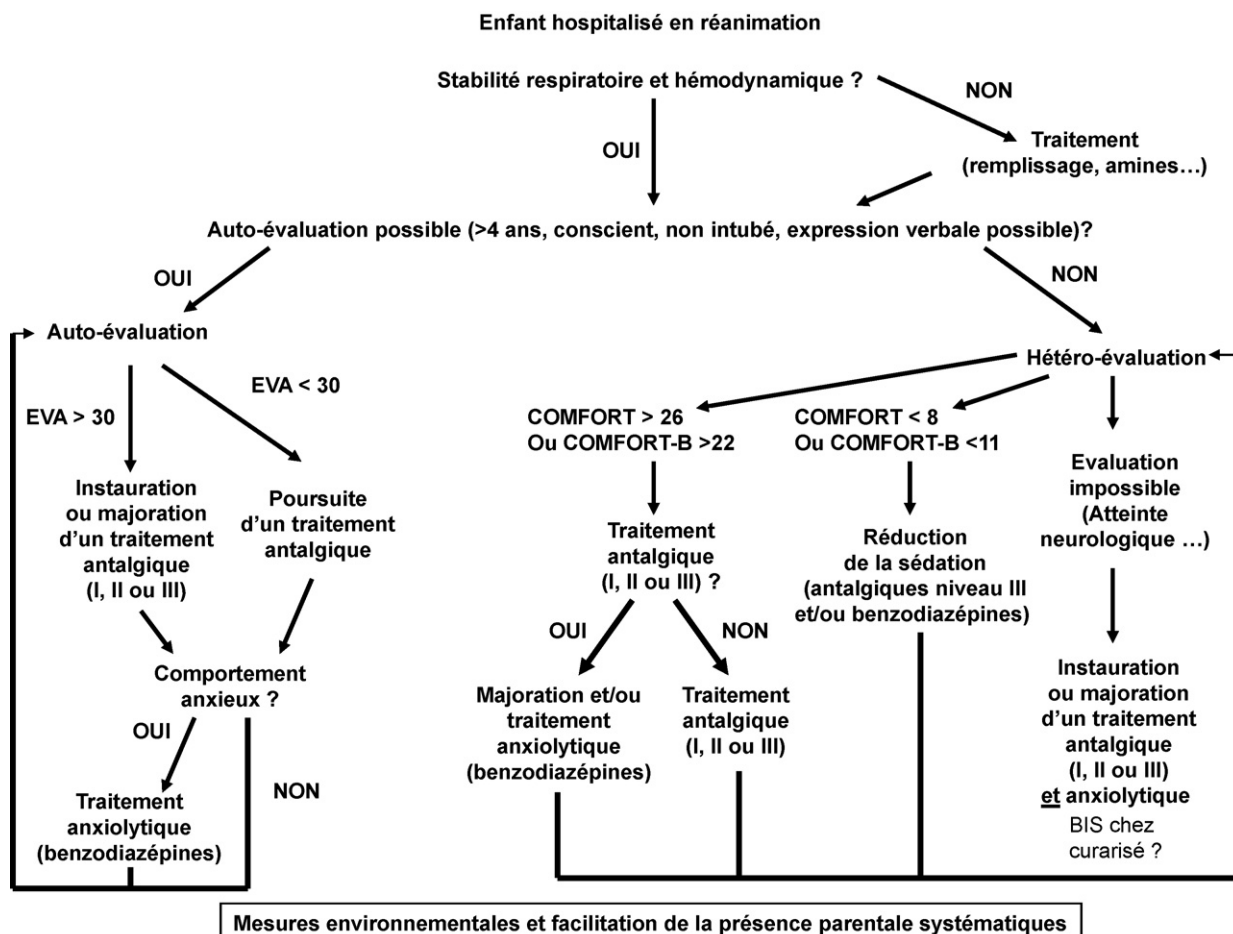


Fig. 1. Proposition d'algorithme de prescription d'une sédation-analgésie en réanimation pédiatrique.

La présence des parents auprès de l'enfant doit être facilitée.

L'évaluation de la douleur et de l'inconfort doit être systématique et régulière. Elle doit être adaptée à l'âge et aux conditions de l'enfant.

Chez l'enfant conscient en âge de la comprendre (généralement au-delà de quatre à cinq ans), l'EVA est la méthode d'autoévaluation de référence. Chez l'enfant sédaté ou ne pouvant s'exprimer, la COMFORT scale est l'échelle la plus employée. On peut également utiliser la COMFORT scale B limitée aux items comportementaux. Pour les patients curarisés, l'index bispectral (BIS) pourrait être utile.

Un état de choc non contrôlé contre-indique l'administration de sédatifs. Une hypovolémie doit être traitée avant toute administration de benzodiazépines ou morphiniques. Un choc cardiogénique contre-indique le recours à des doses élevées de benzodiazépines. En cas d'inconfort important dans un contexte d'hémodynamique instable, l'emploi de médicaments vasopresseurs peut être justifié pour améliorer la tolérance tensionnelle du traitement sédatif.

Le traitement de la douleur doit être, de principe, prioritaire. Chez les enfants dans le coma, recevant des sédatifs non analgésiques ou curarisés, l'expression comportementale de la douleur est atténuée, faussant ainsi les résultats de l'évaluation. On tient alors compte des modifications des paramètres physiologiques mais surtout on donne à l'enfant le « bénéfice du doute » : s'il existe un motif pour lequel cet enfant pourrait avoir mal, on instaure un antalgique.

La détermination de la posologie optimale repose sur la titration, seul moyen de composer avec la variabilité de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments chez l'enfant.

L'analgésie continue repose sur la morphine (enfant en ventilation spontanée ou assistée), le sufentanil ou le fentanyl (enfant en ventilation assistée). Une « dose de charge » est indispensable à l'institution du traitement. Celle-ci est, au mieux, déterminée par titration, imposant le respect des délais d'action (trois à cinq minutes pour le fentanyl, trois à sept minutes pour le sufentanil). Les posologies habituellement utilisées sont les suivantes :

- dose de charge : 30–100 µg/kg (morphine), 0,05–0,2 µg/kg (sufentanil) ou 1–2 µg/kg (fentanyl) ;
- entretien : 10–50 µg/kg par heure (morphine), 0,05–0,5 µg/kg par heure (sufentanil) ou 1–5 µg/kg par heure (fentanyl).

Une posologie plus élevée peut être nécessaire dès lors que l'évaluation de l'enfant le justifie (tolérance aux opiacés) et que les effets indésirables sont contrôlés.

Aucune étude pédiatrique évaluant une interruption quotidienne du traitement n'a été publiée. On peut penser que cette attitude apporterait le même bénéfice que celui observé chez l'adulte.

La sédation continue est habituellement assurée par le midazolam. La posologie varie entre 15 et 400 µg/kg par heure, après une « dose de charge » de 15 à 200 µg/kg. Celle-ci doit être administrée sur quelques minutes afin d'éviter une

hypotension. Les principes de titration et d'évaluation doivent être appliqués.

En dehors du contexte postopératoire et donc d'une utilisation limitée à quelques heures, le propofol est contre-indiqué en sédation continue prolongée chez l'enfant de moins de 15 ans.

La kétamine peut être utilisée en complément des opiacés et des benzodiazépines. La posologie pour un effet antalgique sans effet sédatif est de 100 à 300 µg/kg par heure. Des posologies sédatives (1–2 mg/kg par heure) sont possibles dans certaines situations (par exemple, asthme aigu grave ventilé).

Les curares non dépolarisants peuvent être indiqués dans certaines situations, par exemple lorsqu'une sédation-analgésie bien conduite ne permet pas l'adaptation à la ventilation artificielle d'un enfant en situation respiratoire grave. On peut proposer, notamment : vécuronium (100 µg/kg par heure après une dose de charge de 100 µg/kg), atracurium (200–500 µg/kg par heure après une dose de charge de 500 µg/kg) ou cisatracurium (60–180 µg/kg par heure après une dose de charge de 150 µg/kg). Le degré de curarisation doit être monitoré et l'indication des curares régulièrement rediscutée. Une attention particulière doit être portée à la prévention des complications trophiques (lésions oculaires, points de compression).

La décroissance des opiacés doit être progressive et adaptée à la durée préalable du traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage.

Le syndrome de sevrage aux opiacés peut justifier la réintroduction des médicaments à doses moindres ou l'administration de méthadone.

4. Conclusion

Même si la sédation-analgésie est un élément majeur de la prise en charge de l'enfant en réanimation, de nombreux travaux sont encore nécessaires pour affiner les connaissances tant cliniques que pharmacologiques dans ce domaine. Dans l'état actuel de la littérature, la plupart des molécules couramment employées en réanimation de l'adulte ou en anesthésie-réanimation pédiatrique peuvent être préconisées pour la réalisation d'une sédation de l'enfant en réanimation, à l'exception notable du propofol. L'adéquation du degré de sédation et d'analgésie nécessite de se doter d'outils d'évaluation adaptés à l'âge et à la pathologie de l'enfant.

Références¹

- [1] Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006;32:1125–36. NA.
- [2] Anand KJ, Coskun V, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav* 1999;66:627–37. NA.

¹ Niveau de preuve : (élevé = N I, correct = N II, faible = N III, très faible = N IV) ou non applicable (NA).

- [3] Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997;349:599–603. N II.
- [4] Connolly D, McClowry S, Hayman L, Mahony L, Artman M. Posttraumatic stress disorder in children after cardiac surgery. *J Pediatr* 2004;144:480–4. N II.
- [5] Melnyk BM, Alpert-Gillis L, Feinstein NF, Crean HF, Johnson J, Fairbanks E, et al. Creating opportunities for parent empowerment: program effects on the mental health/coping outcomes of critically ill young children and their mothers. *Pediatrics* 2004;113:e597–607. N II.
- [6] Barr RG, Young SN, Wright JH, Cassidy KL, Hendricks L, Bedard Y, et al. “Sucrose analgesia” and diphtheria-tetanus-pertussis immunizations at 2 and 4 months. *J Dev Behav Pediatr* 1995;16:220–5. N II.
- [7] Playfor SD, Thomas DA, Choonara I. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK. *Paediatr Anaesth* 2003;13:147–51. NA.
- [8] Tobias JD. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann* 2005;34:636–45. NA.
- [9] Twite MD, Zuk J, Gralla J, Friesen RH. Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:648–53. N III.
- [10] de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, Joosten KF, van Dijk M, van den Anker JN. Pharmacodynamics of midazolam in pediatric intensive care patients. *Ther Drug Monit* 2005;27:98–102. N IV.
- [11] de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, van der Giesen E, van den Anker JN. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2003;31:1952–8. N IV.
- [12] Hartwig S, Roth B, Theisohn M. Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 1991;150:784–8. N IV.
- [13] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119–41. NA.
- [14] Chicella M, Jansen P, Parthiban A, Marlowe KF, Bencsath FA, Krueger KP, et al. Propylene glycol accumulation associated with continuous infusion of lorazepam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2002;30:2752–6. N IV.
- [15] Yanay O, Brogan TV, Martin LD. Continuous pentobarbital infusion in children is associated with high rates of complications. *J Crit Care* 2004;19:174–8. N IV.
- [16] Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 13. The use of barbiturates in the control of intracranial hypertension in severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:S49–52. NA.
- [17] Green SM, Denmark TK, Cline J, Roghair C, Abd Allah S, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric critical care procedures. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:244–8. N IV.
- [18] Hartvig P, Larsson E, Joachimsson PO. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:148–53. N IV.
- [19] Tobias JD, Martin LD, Wetzell RC. Ketamine by continuous infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18:819–21. TF.
- [20] Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087–92. N IV.
- [21] Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50:301–3. N IV.
- [22] Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613–6. N IV.
- [23] Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606–7. N IV.
- [24] Wolf AR, Potter F. Propofol infusion in children: when does an anesthetic tool become an intensive care liability? *Paediatr Anaesth* 2004;14:435–8. NA.
- [25] Cannon ML, Glazier SS, Bauman LA. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J Neurosurg* 2001;95:1053–6. N IV.
- [26] Casserly B, O’Mahony E, Timm EG, Haqqie S, Eisele G, Urizar R. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004;44:e98–101. N IV.
- [27] Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117–8. N IV.
- [28] Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071–4. N IV.
- [29] Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000;46:577–81. N IV.
- [30] Haase R, Sauer H, Eichler G. Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:122–3. N IV.
- [31] Mehta N, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999;354:866–7. N IV.
- [32] Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172–7. NA.
- [33] Withington DE, Decell MK, Al Ayed T. A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. *Paediatr Anaesth* 2004;14:505–8. N IV.
- [34] Bray RJ. Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 1999;353:2074–5. NA.
- [35] Murdoch SD, Cohen AT. Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 1999;353:2074–5. NA.
- [36] Martin PH, Murthy BV, Petros AJ. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997;79:276–9. N IV.
- [37] Pepperman ML, Macrae D. A comparison of propofol and other sedative use in paediatric intensive care in the United Kingdom. *Paediatr Anaesth* 1997;7:143–53. N IV.
- [38] Reed MD, Yamashita TS, Marx CM, Myers CM, Blumer JL. A pharmacokinetically based propofol dosing strategy for sedation of the critically ill, mechanically ventilated pediatric patient. *Crit Care Med* 1996;24:1473–81. N III.
- [39] Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA warning against prolonged sedation with propofol in children remains warranted. *Pediatrics* 2003;112:1002–3. author reply 1002–3 (NA).
- [40] Turner HN. Complex pain consultations in the pediatric intensive care unit. *AACN Clin Issues* 2005;16:388–95. NA.
- [41] Martin LD, Bratton SL, Quint P, Mayock DE. Prospective documentation of sedative, analgesic, and neuromuscular blocking agent use in infants and children in the intensive care unit: A multicenter perspective. *Crit Care Med* 2006;2:205–10 (N III).
- [42] Twite MD, Rashid A, Zuk J, Friesen RH. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:521–32. F.
- [43] Lilley CM, Craig KD, Grunau RE. The expression of pain in infants and toddlers: developmental changes in facial action. *Pain* 1997;72:161–70. N II.
- [44] Ramelet AS, Abu-Saad HH, Rees N, McDonald S. The challenges of pain measurement in critically ill young children: a comprehensive review. *Aust Crit Care* 2004;17:33–45. NA.
- [45] Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992;17:95–109. F.
- [46] van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000;84:367–77. N II.
- [47] ANAES. Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l’enfant de 1 mois à 15 ans. ANAES, 2000 (NA).
- [48] Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS, et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med* 1994;22:163–70. N III.

- [49] Carnevale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:177–80. N III.
- [50] Suraseranivongse S, Santawat U, Kraiprasit K, Petcharatana S, Prakkamodom S, Muntraporn N. Cross-validation of a composite pain scale for preschool children within 24 h of surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:400–5. N II.
- [51] Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836–47. N I.
- [52] Aneja R, Heard AM, Fletcher JE, Heard CM. Sedation monitoring of children by the Bispectral Index in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:60–4. N IV.
- [53] Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ. Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Intensive Care Med* 2003;29:2239–46. N IV.
- [54] Crain N, Slonim A, Pollack MM. Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:11–4. N IV.
- [55] Triltsch AE, Nestmann G, Orawa H, Moshirzadeh M, Sander M, Grosse J, et al. Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study. *Crit Care* 2005;9:R9–17. N III.
- [56] Tobias JD. Monitoring the depth of sedation in the pediatric ICU patient: where are we, or more importantly, where are our patients? *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:715–8. NA.
- [57] Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 1999;27:196–9. N III.
- [58] Hughes J, Gill A, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994;83:1194–9. N III.
- [59] Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994;22:763–7. N III.
- [60] Ducharme C, Carnevale FA, Clermont MS, Shea S. A prospective study of adverse reactions to the weaning of opioids and benzodiazepines among critically ill children. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21:179–86. N III.
- [61] Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:344–51. NA.
- [62] Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2122–32. NA.
- [63] Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Paediatr Anaesth* 2004;14:293–8. NA.
- [64] Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. *Pharmacotherapy* 2001;21:1566–73. N IV.
- [65] Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:329–33. N III.
- [66] Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:119–23. N III.
- [67] Siddappa R, Fletcher JE, Heard AM, Kielma D, Cimino M, Heard CM. Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth* 2003;13:805–10. N IV.
- [68] Berens RJ, Meyer MT, Mikhailov TA, Colpaert KD, Czarniecki ML, Ghanayem NS, et al. A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients. *Anesth Analg* 2006;102:1045–50. N II.
- [69] Williams PI, Sarginson RE, Ratcliffe JM. Use of methadone in the morphine-tolerant burned paediatric patient. *Br J Anaesth* 1998;80:92–5. N IV.
- [70] Tobias JD. Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *J Opioid Manag* 2006;2:201–5. N IV.
- [71] Tobias JD. Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 1999;27:2262–5. N IV.
- [72] Buchholz M, Karl HW, Pomietto M, Lynn A. Pain scores in infants: a modified infant pain scale versus visual analogue. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:117–24. N IV.
- [73] Boelen-van der Loo WJ, Scheffer E, de Haan RJ, de Groot CJ. Clinimetric evaluation of the pain observation scale for young children in children aged between 1 and 4 years after ear, nose, and throat surgery. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20:222–7. N IV.
- [74] Schultz AA, Murphy E, Morton J, Stempel A, Messenger-Rioux C, Bennett K. Preverbal, Early Verbal Pediatric Pain Scale (PEPPS): development and early psychometric testing. *J Pediatr Nurs* 1999;14:19–27. N IV.
- [75] Tarbell SE, Cohen IT, Marsh JL. The Toddler-Preschooler Postoperative Pain Scale: an observational scale for measuring postoperative pain in children aged 1–5. Preliminary report. *Pain* 1992;50:273–80. N IV.
- [76] Gilbert CA, Lilley CM, Craig KD, McGrath PJ, Court CA, Bennett SM, et al. Postoperative pain expression in preschool children: validation of the child facial coding system. *Clin J Pain* 1999;15:192–200. N III.
- [77] Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 1993;52:287–99. N IV.
- [78] Schade JG, Joyce BA, Gerkenmeyer J, Keck JF. Comparison of three preverbal scales for postoperative pain assessment in a diverse pediatric sample. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:348–59. N IV.
- [79] Joyce BA, Schade JG, Keck JF, Gerkenmeyer J, Raftery T, Moser S, et al. Reliability and validity of preverbal pain assessment tools. *Issues Compr Pediatr Nurs* 1994;17:121–35. N IV.
- [80] Buttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth* 2000;10:303–18. N III.
- [81] Robieux I, Kumar R, Radhakrishnan S, Koren G. Assessing pain and analgesia with a lidocaine-prilocaine emulsion in infants and toddlers during venipuncture. *J Pediatr* 1991;118:971–3. N III.
- [82] Taddio A, Nulman I, Koren BS, Stevens B, Koren G. A revised measure of acute pain in infants. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:456–63. N IV.
- [83] Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23:293–7. N IV.
- [84] 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. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:107–14. N III.
- [85] Broadman LM, Rice LJ, Hannallah RS. Testing the validity of an objective pain scale for infants and children. *Anesthesiology* 1988;69:A770. N IV.