

## Recommandations de bonne pratique

# PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA DOULEUR AIGÜE ET CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT

**Partie 1 : Prise en charge de la douleur en milieu hospitalier et situations particulières en ville**

## ARGUMENTAIRE

## GRUPE DE TRAVAIL

Annequin Daniel, anesthésiste-réanimateur, psychiatre, président du groupe de travail, Paris  
Fournier-Charrière Elisabeth, pédiatre, responsable du sous-groupe de travail : Douleur neuropathique, Paris  
Lejus Corinne, anesthésiste-réanimateur, responsable du sous-groupe de travail : Douleur postopératoire, Nantes  
Ricard Christine, anesthésiste-réanimateur, responsable du sous-groupe de travail : Migraine, Montpellier  
Sabourdin Nada, anesthésiste-réanimateur, responsable du sous-groupe de travail : Situations cliniques particulières, Paris  
Tourniaire Barbara, pédiatre, responsable du sous-groupe de travail : Douleur liée aux soins, Paris  
Dumarcet Nathalie, chef de projet, Afssaps

Autret-Lecat Elisabeth, pédiatre, pharmacologue, Tours  
Auvrignon Anne, pédiatre, oncologue, Paris  
Azria René, généraliste, Vétheuil  
Bazin Véronique, anesthésiste-réanimateur, Nantes  
Brousse Valentine, pédiatre, Paris  
Colbus Laurent, anesthésiste-réanimateur, Angers

Copin Christian, pédiatre, Provins  
Dalmas Serge, anesthésiste-réanimateur, Lille  
Dadure Christophe, anesthésiste-réanimateur, Montpellier  
Delmon Pascal, anesthésiste-réanimateur, Rouen  
de Dreuzy Pascaline, pédiatre, Paris  
Ecoffey Claude, anesthésiste-réanimateur, Rennes  
Gall Olivier, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Gatbois Edith, pédiatre, Paris  
Hirzowski Francine, généraliste, Paris  
Lacroix Frédéric, anesthésiste-réanimateur, Marseille  
Langevin Laurence, pédiatre, Villefranche-sur-Saône  
Lassauge Frédérique, anesthésiste-réanimateur, Besançon  
Lavergne Véronique, Afssaps  
Marec-Berard Perrine, pédiatre, oncologue, Lyon  
Meymat Yves, anesthésiste-réanimateur, Bordeaux  
Munoz-Lacoste Patricia, neurologue, Evry  
Orbach Daniel, pédiatre, oncologue, Paris  
Schmitt Claudine, pédiatre, oncologue, Nancy  
Desoutter Emmanuelle, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Uzzan Muriel, Afssaps  
Wood Chantal, pédiatre, Paris

## GRUPE DE LECTURE

Alibeu Jean-Pierre, anesthésiste-réanimateur, Grenoble  
Chassard Dominique, anesthésiste-réanimateur, Bron  
Beaujard Jérôme, généraliste, La Fare – Les Oliviers  
Deleplanque Denis, généraliste, Outreau  
Frappé Paul, généraliste, Saint-Etienne  
Gandemer Virginie, hématologue oncologue, Rennes  
Giaufre Elisabeth, anesthésiste-réanimateur, Marseille  
Granny Jean-Claude, anesthésiste-réanimateur, Angers  
Hayem Catherine, pédiatre, Nice  
Horlé Barbara, pédiatre, Brive-la-Gaillarde  
Jullien Palletier Serge, généraliste, Le Versoud  
Lafarge Denis, Mantes-la-jolie

Le Moine Philippe, pédiatre, Brest  
Levy Eric, généraliste, Puy-l'Evêque  
Marciniak Bruno, anesthésiste-réanimateur, Lille  
Mercier Colette, anesthésiste-réanimateur, Tours  
Murat Isabelle, anesthésiste-réanimateur, Paris  
Pouyau Agnès, anesthésiste-réanimateur, Lyon  
Rachieru Petronela, pédiatre, Angers  
Sakiroglu Oya, pédiatre, Paris  
Schell Matthias, oncologue pédiatre, Lyon  
Serrié Alain, médecin de la douleur, Paris  
Suc Agnès, pédiatre, Toulouse  
Vallée Josette, généraliste, La Chambon Feugerolles  
Walter-Nicolet, pédiatre néonatalogiste, Paris

## COMITE DE VALIDATION

Caulin Charles, Président, thérapeute, Paris  
Bergmann Jean-François, Vice-Président, thérapeute, Paris  
Vittecoq Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché  
Bouvenot Gilles, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence  
Merle Louis, Pharmacologue, Limoges, Président de la Commission de Pharmacovigilance  
Jolliet Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité  
Ambrosi Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille  
Ballereau Françoise, pharmacien, Nantes

Bannwarth Bernard, thérapeute, Bordeaux  
Debrix Isabelle, pharmacien, Paris  
Dessi Frédéric, neurologue, Bobigny  
Gerson Michel, endocrinologue, Le Havre  
Girard Laurence, gériatre, Paris  
Goichot Bernard, interniste, Strasbourg  
Larrumbe Jean-Pierre, généraliste, Velaux  
Lièvre, Michel, méthodologiste, Lyon  
Manceron Véronique, interniste, Colombes  
Montagne Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil  
Riché Christian, pharmacologue, Brest  
Santana Pascale, généraliste, Paris  
Teboul Patrick, généraliste - urgentiste, Paris  
Wong Olivier, généraliste, Paris

## SOMMAIRE

<b>1. LA DOULEUR POST-OPERATOIRE.....</b>	<b>9</b>
1.1. ANALGESIE LOCO-REGIONALE .....	9
1.1.1. <i>Anesthésiques locaux</i> .....	10
1.1.1.1. Toxicité.....	10
1.1.1.2. Métabolisme .....	10
1.1.1.3. Analgésie caudale.....	10
1.1.1.4. Analgésie péridurale .....	11
1.1.1.5. Blocs périphériques .....	12
1.1.2. <i>Adjuvants morphiniques</i> .....	13
1.1.2.1. Morphine .....	13
1.1.2.2. Autres morphiniques .....	13
1.1.3. <i>Autres adjuvants</i> .....	15
1.2. ANALGESIE INTRACATRICIELLE .....	15
1.3. ANALGESIE SYSTEMIQUE .....	16
1.3.1. <i>Paracétamol</i> .....	16
1.3.1.1. Voie orale .....	16
1.3.1.2. Voie rectale.....	17
1.3.1.3. Risque.....	18
1.3.2. <i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i> .....	19
1.3.2.1. Généralités.....	19
1.3.2.2. Sécurité d'utilisation et effets indésirables .....	20
1.3.2.3. Efficacité des AINS .....	22
1.3.3. <i>Néfopam</i> .....	22
1.3.4. <i>Codéine</i> .....	22
1.3.5. <i>Nalbuphine</i> .....	23
1.3.6. <i>Tramadol</i> .....	24
1.3.7. <i>Buprénorphine</i> .....	25
1.3.8. <i>Morphine</i> .....	25
1.3.8.1. Particularités métaboliques chez l'enfant .....	25
1.3.8.2. Voie d'administration .....	25
1.3.8.3. Autres voies d'administration de la morphine .....	27
1.3.8.4. Effets indésirables .....	28
1.4. INDICATIONS CHIRURGICALES.....	31
1.4.1. <i>Chirurgie ORL</i> .....	31
1.4.1.1. Amygdalectomie.....	31
1.4.1.2. Adénoïdectomie.....	34
1.4.1.3. Myringotomie.....	34
1.4.2. <i>Chirurgie maxillo-faciale</i> .....	34
1.4.2.1. Extraction dentaire.....	34
1.4.2.2. Fente palatine .....	35
1.4.3. <i>Chirurgie du strabisme</i> .....	35
1.4.4. <i>Chirurgie urologique</i> .....	35
1.4.4.1. Pathologie du canal péritonéo-vaginal.....	35
1.4.4.2. Circoncision.....	35
1.4.4.3. Hypospade.....	36
1.4.4.4. Reflux vésico-urétéral.....	36
1.4.5. <i>Chirurgie viscérale</i> .....	36
1.4.5.1. Sténose du pylore .....	36
1.4.5.2. Appendicectomie.....	36
1.4.6. <i>Chirurgie thoracique</i> .....	36
1.4.7. <i>Chirurgie orthopédique périphérique</i> .....	37
1.4.8. <i>Chirurgie de la scoliose</i> .....	37
1.4.9. <i>Neurochirurgie</i> .....	38
1.4.10. <i>Chirurgie ambulatoire</i> .....	38
<b>2. PRISE EN CHARGE DES SOINS DOULOUREUX.....</b>	<b>39</b>
2.1. INTRODUCTION – GENERALITES SUR LA SEDATION ANALGESIE .....	39
2.2. SOLUTIONS SUCREES EN NEONATOLOGIE .....	40
2.3. ANESTHESIE LOCALE TOPIQUE .....	42
2.3.1. <i>Mélange eutectique de prilocaïne 2,5% et de lidocaïne 2,5%</i> .....	43
2.3.2. <i>Préparation lidocaïne liposomale à 4 %</i> .....	43

2.3.3.	<i>Tétracaïne</i> .....	44
2.3.4.	<i>Mélange eutectique de lidocaïne et de tétracaïne</i> .....	44
2.3.5.	<i>Autres anesthésiques locaux</i> .....	45
2.4.	MELANGE OXYGENE PROTOXYDE D'AZOTE .....	46
2.4.1.	<i>Recommandations basées sur le niveau de preuve</i> .....	46
2.4.2.	<i>Autres revues de la littérature</i> .....	49
2.4.3.	<i>Etudes d'efficacité depuis 2000</i> .....	49
2.4.4.	<i>Etude de la tolérance</i> .....	52
2.4.5.	<i>Inhibition de la méthionine-synthétase</i> .....	53
2.4.6.	<i>Exposition du personnel soignant</i> .....	54
2.5.	LA KETAMINE .....	55
2.5.1.	<i>Les recommandations basées sur le niveau de preuve</i> .....	56
2.5.2.	<i>Autres revues de la littérature</i> .....	57
2.5.3.	<i>Autres études cliniques</i> .....	59
2.5.4.	<i>Sécurité d'emploi de la kétamine</i> .....	65
2.5.5.	<i>Associations de la kétamine avec d'autres médicaments</i> .....	65
<b>3.</b>	<b>LA DOULEUR NEUROPATHIQUE</b> .....	<b>67</b>
3.1.	INTRODUCTION.....	67
3.2.	MEDICAMENTS DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.....	68
3.2.1.	<i>Antidépresseurs</i> .....	68
3.2.2.	<i>Morphiniques de palier 3</i> .....	72
3.2.3.	<i>Tramadol</i> .....	72
3.2.4.	<i>Anesthésiques locaux en application locale (emplâtre)</i> .....	72
3.2.5.	<i>Kétamine</i> .....	73
3.2.6.	<i>Anesthésiques locaux par voie systémique</i> .....	73
3.2.7.	<i>Cannabinoïdes</i> .....	73
3.3.	TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE SELON LA PATHOLOGIE CAUSALE.....	73
<b>4.</b>	<b>SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES</b> .....	<b>77</b>
4.1.	SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES EN VILLE .....	77
4.1.1.	<i>Migraine de l'enfant</i> .....	77
4.1.1.1.	Introduction .....	77
4.1.1.2.	Traitement de la crise .....	78
4.1.1.3.	Les études cliniques.....	80
4.1.1.4.	Traitement de fond .....	80
4.1.2.	<i>Dysménorrhées primaires de l'adolescente</i> .....	81
4.1.3.	<i>Angine</i> .....	82
4.1.4.	<i>Otite</i> .....	83
4.1.5.	<i>Vaccinations</i> .....	84
4.1.6.	<i>Poussées dentaires</i> .....	85
4.2.	SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES A L'HOPITAL .....	86
4.2.1.	<i>Brûlures</i> .....	86
4.2.1.1.	Introduction .....	86
4.2.1.2.	Caractéristiques de la douleur.....	86
4.2.1.3.	Traitement de fond de la douleur.....	87
4.2.1.4.	Traitement des douleurs provoquées .....	87
4.2.2.	<i>Fractures aux urgences et en pré-hospitalier</i> .....	88
4.2.2.1.	Introduction .....	88
4.2.2.2.	Traitement antalgique par voie générale.....	88
4.2.2.3.	Analgésie locorégionale .....	89
4.2.2.4.	Traitements topiques des entorses et contusions.....	91
4.2.3.	<i>Douleur abdominale aiguë de la FID aux urgences et administration de morphiniques</i> .....	91
4.2.4.	<i>Traitement curatif des douleurs liées aux mucites en pédiatrie</i> .....	93
4.2.4.1.	Introduction .....	93
4.2.4.2.	Traitement curatif des douleurs liées aux mucites cancéreuses en pédiatrie.....	94
4.2.4.3.	Traitement curatif des douleurs liées aux mucites non cancéreuses en pédiatrie.....	97
4.2.4.4.	Traitement curatif des douleurs liées aux mucites cancéreuses chez l'adulte .....	97
4.2.4.5.	Traitement curatif des douleurs liées aux mucites non cancéreuses chez l'adulte .....	97
4.2.4.6.	Conclusion.....	101
4.2.5.	<i>Sondage urinaire</i> .....	103
4.2.6.	<i>Pose de sonde gastrique</i> .....	104

4.2.7.	<i>Crise aiguë drépanocytaire</i> .....	105
4.2.7.1.	Introduction .....	105
4.2.7.2.	Traitement antalgique de la crise drépanocytaire.....	105
4.2.7.3.	Traitement de fond de l'enfant drépanocytaire .....	110

## METHODOLOGIE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qu'il est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Le groupe de travail de l'AFSSAPS a réuni des experts de compétence (pédiatres, anesthésistes-réanimateurs, médecins généralistes, oncologues, neurologues), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire, hospitalier, libéral) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'AFSSAPS. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes ont été impliquées dans ce projet : Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), Société Française de Neurologie (SFN), Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD), Association Des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF). L'association PEDIADOL ([www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)) a contribué à la facilitation logistique de ces recommandations.

La recherche bibliographique automatisée a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, EMBASE, PASCAL et COCHRANE. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise. Les dernières recommandations sur ce sujet sont celles de l'ANAES, datant de 2000. Aussi notre recherche bibliographique a-t-elle principalement porté sur les articles publiés entre 2000 et 2007. Les mots-clés suivants ont été utilisés :

CHILD and PAIN and...

Groupe 1 : postoperative analgesia, regional anesthesia, epidural analgesia, spinal analgesia, ropivacaine, bupivacaine, fentanyl, morphine, sufentanil, levobupivacaine, clonidine, caudal analgesia, penile block, femoral nerve block, iliofascial nerve block, ilio-inguinal, ilio-hypogastric nerve block, sciatic nerve block, brachial plexus block, perineural catheter, continuous nerve block, patient controlled analgesia, continuous intravenous morphine, oral morphine, acetaminophen, paracetamol, nsoids.

Groupe 2 : punctures, lumbar puncture, venipuncture, blood collection, myelogramme, bone marrow aspiration /puncture, vaccine, vaccination, dressing, dressing change, thoracic drain /drainage, chest tube, sutures, lacerations, sub-cutaneous infiltration, cast, plaster, sucrose, saccharose, EMLA, MEOPA, lidocaïne, prilocaïne, patch, gel, cream, nitrous oxide, ketamine, midazolam, light /conscious /procedural sedation, transcutaneous /percutaneous /transdermal anesthesia /analgesia, urethral catheter, nasogastric tube.

Groupe 3 : migraine, headache, topiramate, triptan, diclofenac, propranolol, amitriptyline, flunarizine, pizotifen, ibuprofen, nsoids, aspirin.

Groupe 4 : neural / neuropathic / neurogenic pain, tricyclic antidepressant, carbamazepine, anticonvulsivant, benzodiazepine, lamotrigine, transcutaneous electric nerve stimulation, amputation, post-amputation, phantom limb, brachial plexus.

Groupe 5 : otitis, ear pain, ear drops, tonsillitis, pharyngitis, sore throat teething, tooth emergence, fractures, emergency, sprained ankle /wrist, bruises, acute abdominal pain, emergency, appendicitis, burn, drepanocytosis, sickle cell, vasoocclusive crisis, mucitis, mucositis, stomatitis.

Cette première étape a retrouvé un total de 1811 références. Après une deuxième sélection opérée sur les résumés de ces 1811 références, 827 publications ont été retenues et lues dans leur intégralité. La recherche automatisée a alors été complétée par une recherche manuelle. En particulier, pour les domaines où aucune publication pédiatrique n'était retrouvée, une recherche des

données disponibles chez l'adulte a été effectuée. Après lecture et synthèse de l'ensemble de ces publications, 827 ont été conservées pour l'élaboration des recommandations.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par un groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour leur réalisation en France. 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau infra). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Le texte a été soumis à la validation du Comité de Validation des Recommandations et R

#### Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau 1 :</u> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>A</b> Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2 :</u> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte	<b>B</b> Présomption scientifique
<u>Niveau 3 :</u> - Etudes cas-témoin  <u>Niveau 4 :</u> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	<b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique

références Médicales de l'Afssaps.

#### Abréviations :

- |   |   |
|---|---|
| 1 AG : Anesthésie générale                    | 16 NNT : Number Needed to Treat = Nombre        |
| 2 ALR : Anesthésie loco-régionale             | 17 de sujet Nécessaire de Traiter               |
| 3 BDB : Bains de bouche                       | 18 NNH : Number Needed to Harm                  |
| 4 BMT : Transplantation de moelle osseuse     | 19 NVPO : Nausées et vomissements               |
| 5 Echelle NRS Echelle Numérique Simple        | 20 postopératoires                              |
| 6 EVA : Echelle visuelle analogique           | 21 PCA : Patient Controlled Analgesia           |
| 7 GM-CSF : Granulocyte Macrophage             | 22 PK-PCA : Analgésie contrôlée par le          |
| 8 Colony Stimulating Factor                   | 23 patient adaptée à la pharmacocinétique       |
| 9 GVH : Réaction du greffon contre l'hôte     | 24 QdV : Qualité de vie                         |
| 10 HD : Haute dose                            | 25 SA : Semaine d'Aménorrhée                    |
| 11 ITT : Intention de traiter                 | 26 SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du     |
| 12 IVC : Intraveineux continu                 | 27 sommeil                                      |
| 13 NCA : Analgésie contrôlée par l'infirmière | 28 SSPI : Salle de soins post-interventionnelle |
| 14 (« Nurse »)                                | 29 USC : Unité de Surveillance Continue         |
| 15 NFCS : Neonatal Facial Coding Score        |   |

## INTRODUCTION GENERALE

### La prise en charge de la douleur de l'enfant en France

En France, depuis 1998, trois plans nationaux accompagnés de recommandations officielles ont fait de la lutte contre la douleur l'un des enjeux majeurs du système de santé, en particulier en pédiatrie. Les dernières enquêtes nationales montrent, cependant, que les pratiques pédiatriques demeurent hétérogènes. En dépit d'une amélioration des connaissances, il y a encore trop d'enfants à l'heure actuelle qui ne bénéficient pas des progrès réalisés dans le domaine de l'antalgie.

La douleur provoquée par les soins, les actes, la chirurgie ou les explorations représente la douleur la plus fréquente rencontrée par l'enfant à l'hôpital et en médecine libérale. Régulièrement, faute de couverture antalgique efficace, l'enfant est immobilisé de force pour réaliser l'acte ou le soin douloureux. Tous les éléments (violence, terreur, douleur) sont ainsi réunis pour créer un traumatisme psychique et générer chez certains, des comportements phobiques vis-à-vis des soins et des soignants ; avec pour conséquence finale, des retards et des difficultés majeures pour accéder et recevoir des soins.

Outre l'acquisition de connaissances sur l'évaluation d'une douleur et les médicaments utilisables, le succès de la prise en charge de ce symptôme dépend d'une bonne organisation de toute la chaîne soignante. La motivation de l'équipe est une variable essentielle pour assurer la continuité et la transmission de l'information. Les situations d'échec et les conduites à tenir en cas d'effet indésirable doivent avoir été anticipées et l'algorithme décisionnel doit avoir été bâti en fonction des capacités réelles des équipes soignantes. Une politique continue de formation de l'ensemble de l'équipe est une condition obligatoire à la sécurité de tels protocoles. Ces critères de qualité ont été bien précisés en 2005 par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) [1].

L'organisation de la prise en charge de la douleur est désormais intégrée dans les critères d'accréditation des établissements hospitaliers. L'évaluation reste le point faible de cette prise en charge. La douleur reste, en effet, un phénomène, une expérience, fondamentalement intime et subjective. Le recours à une standardisation de l'observation et du recueil des données est donc incontournable.

### Les principaux mécanismes générateurs de douleur sont :

- les douleurs par excès de nociception provoquées par la chirurgie, les traumatismes, les maladies aiguës, certains actes thérapeutiques, les soins, les explorations,
- les douleurs neuropathiques liées à une atteinte spécifiques du système nerveux (traumatisme, infection, toxicité...),
- les douleurs idiopathiques,
- les douleurs psychogènes.

Selon la durée, deux types de douleur sont reconnus : la douleur aiguë de courte durée (postopératoire, post-traumatique ou provoquée par certains actes diagnostic ou de soins), la douleur chronique évoluant depuis plus de 3 à 6 mois ou susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement et le bien-être du patient (lombalgies, céphalées chroniques, cancer, douleur neuropathique).

### Nécessité de l'évaluation

Toute prescription d'antalgiques doit être précédée d'une évaluation systématique de la douleur au moyen d'une échelle validée et adaptée à l'âge de l'enfant, une réévaluation régulière étant nécessaire.

- Entre 0 et 4 ans, on utilisera une échelle d'observation comportementale telle que DAN, OPS (CHEOPS simplifiée), EDIN, DEGR ou HEDEN (échelle DEGR simplifiée). Deux critères permettent d'orienter le choix de la grille : la tranche d'âge et la durée de la douleur (toutes ces échelles sont disponibles sur [www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)).
- Entre 4 et 6 ans, une auto-évaluation peut être faite, en utilisant une échelle de visages ou une échelle verbale simple.



- A partir de 6 ans, l'auto-évaluation peut faire appel à une échelle visuelle analogique adaptée à l'enfant, une échelle verbale simple, une échelle numérique simple ou une échelle des visages.

### Moyens non médicamenteux

L'anxiété majore la perception de la douleur; beaucoup de moyens non médicamenteux peuvent contribuer au soulagement de l'enfant :

- distraction de l'enfant en « dé-focalisant » (détournant) son attention: gonfler un ballon pendant la ponction veineuse, visionner un dessin animé pendant une vaccination,
- suggestions hypnotiques lors de la pose d'une sonde vésicale pour cystographie.

L'information ainsi que la préparation de l'enfant et de sa famille sont également indispensables : un enfant correctement informé, préparé à une chirurgie ou à un soin sera moins anxieux et ses besoins antalgiques diminueront. La qualité relationnelle entre les patients et les soignants peut contribuer largement au succès des stratégies antalgiques.

Enfin, une réflexion sur l'organisation des soins est fondamentale : la réduction de la fréquence de certains examens systématiques (bilans sanguins...), de certaines pratiques (diminution des adhésifs...), l'utilisation de moyens alternatifs non invasifs, l'anticipation et la mise en place de protocoles sont des éléments décisifs pour obtenir un contrôle optimal de la douleur.

### Périmètre de ces recommandations

L'ampleur du sujet traité a conduit à diviser le travail en 5 parties, dirigées par des responsables de groupe et traitant des sujets suivants :

- Groupe 1 : Douleur postopératoire
- Groupe 2 : Douleur liée aux soins
- Groupe 3 : Migraine
- Groupe 4 : Douleur neuropathique
- Groupe 5 : Situations cliniques particulières.

Les douleurs rhumatologiques, l'ostéogenèse imparfaite, l'algodystrophie et les douleurs psychogènes ont été exclues de ce travail.

La douleur en néonatalogie n'est pas traitée, excepté dans le cadre de l'usage des solutions sucrées en cas de gestes douloureux chez l'enfant avant 4 ans.

Par ailleurs, ce travail s'est exclusivement intéressé au traitement médicamenteux de la douleur de l'enfant. Ce type de traitement ne doit s'envisager qu'après avoir mis en œuvre toutes les méthodes non pharmacologiques d'analgésie disponibles (distraction, relaxation, hypnose, musique, ...), qui sont particulièrement efficaces chez l'enfant, mais qui ne seront pas abordées dans ce document. La qualité des relations établies entre les soignants, les enfants et leurs parents est un élément déterminant de l'efficacité des mesures antalgiques entreprises.

Ces recommandations font suite à celles de l'Anaes de 2000 : Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans.

## **1. LA DOULEUR POST-OPERATOIRE**

### **1.1. ANALGESIE LOCO-REGIONALE**

L'anesthésie caudale a été longtemps la technique d'anesthésie loco-régionale la plus pratiquée en pédiatrie. Cependant les blocs centraux s'accompagnent fréquemment d'effets indésirables (bloc moteur, rétention urinaire) et ne sont pas indemnes de morbidité [2]. Progressivement, une place plus importante est faite aux blocs tronculaires, moins invasifs et qui sont aussi efficaces pour assurer l'analgésie per et postopératoire dans bon nombre de chirurgies couramment pratiquées chez l'enfant.

### 1.1.1. Anesthésiques locaux

#### 1.1.1.1. Toxicité

La bupivacaïne a été longtemps l'anesthésique local de référence chez l'enfant. Cependant, des accidents de toxicité sont décrits après administration péridurale continue [3,4,5]. Ils associent convulsions, troubles du rythme et hypotension [6] et sont évités par le respect des doses maximales :  $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  en injection unique,  $0,2\text{-}0,25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  pour les jeunes nourrissons et  $0,3\text{-}0,35 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  pour les plus grands en administration continue.

L'injection intravasculaire d'anesthésiques locaux est responsable de 3% des arrêts cardiaques rapportés chez l'enfant aux Etats-Unis. L'accident survient dans 4 cas sur 5 au décours de l'injection caudale de bupivacaïne [7].

Le choix des anesthésiques locaux s'est enrichi ces dernières années par l'arrivée de deux molécules énantiomériquement pures, la ropivacaïne et la lévobupivacaïne. Toutes deux ont une toxicité cardiaque [8] et musculaire [9] plus faibles et génèrent un bloc différentiel plus favorable [10] que la bupivacaïne, ce qui conduit à préconiser leur choix.

Quelle que soit la molécule utilisée, aucune publication pédiatrique ne décrit de toxicité systémique d'un anesthésique local administré par voie péri-neurale continue.

#### 1.1.1.2. Métabolisme

- Bupivacaïne

Le métabolisme oxydatif de la bupivacaïne conduit à la pipécolylylidine et à l'acide pipécolique. Seulement 5 à 6 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La production du principal métabolite (pipécolylylidine) est médiée par le CYP3A4 [11].

L'activité du CYP3A4 est extrêmement basse chez le fœtus. La transcription est activée pendant la première semaine de vie de telle sorte que l'activité catalytique atteint 30 à 40% des valeurs de l'adulte après le premier mois et 100% après l'âge d'un an [12,13].

- Ropivacaïne

La ropivacaïne subit un métabolisme pratiquement exclusivement (99%) hépatique avec un coefficient d'extraction intermédiaire (20-60%). Il s'agit essentiellement d'une hydroxylation aromatique [14].

Les métabolites sont la 3-OH-ropivacaïne, la 4-OH-ropivacaïne, la 2-OH-méthyl-ropivacaïne et la 2, 6 - pipécoloxylylidide (PPX). Le CYP1A2 catalyse la formation du principal métabolite (3-OH-ropivacaïne) alors que les 3 autres métabolites sont issus de l'activité catalytique du CYP3A4 [15].

La 3-OH-ropivacaïne est éliminée dans les urines sous forme glucuro et sulfo-conjuguée [16]. Le contenu hépatocytaire de CYP1A2 est initialement bas et atteint les valeurs de l'adulte seulement vers l'âge d'un an [17]. La maturation du métabolisme de la ropivacaïne est plus tardive que pour la bupivacaïne [18].

Le contenu hépatocytaire plus bas pendant la première semaine de vie pourrait être responsable d'une altération de l'élimination de la ropivacaïne chez le nourrisson.

#### 1.1.1.3. Analgésie caudale

La clairance plasmatique de la ropivacaïne après administration caudale entre 1 et 6 ans [19] est comparable aux valeurs rapportées chez l'adulte [20].

Les données pharmacocinétiques en dose unique avant l'âge d'un an sont peu nombreuses et suggèrent pour certaines d'entre elles une élimination plus lente.

La clairance d'élimination plasmatique est plus faible chez le nourrisson de 3 à 11 mois que chez l'enfant de 1 à 4 ans, bien que les volumes de distribution soient identiques dans les deux tranches d'âge [21].

Deux études rapportent des concentrations plasmatiques plus élevées de ropivacaïne chez le jeune enfant, ce qui pourrait être la conséquence de l'ontogénèse retardée du CYP1A2 [22,23]. En revanche, dans un troisième essai, après injection péridurale de  $1,7 \text{ mg.kg}^{-1}$  de ropivacaïne chez deux groupes de 7 patients âgés respectivement de 3 à 11 mois et de 12 à 48 mois, le délai et la concentration correspondant au pic plasmatique, sont comparables [21].

L'absorption systémique de la ropivacaïne à partir de l'espace caudal est plus lente que celle de la bupivacaïne. La conséquence est un pic plasmatique de ropivacaïne plus bas et plus tardif (environ 2 heures après l'injection) [24,25].

En dessous de 3 mois, la clairance d'élimination plasmatique de la lévobupivacaïne atteint environ la moitié des valeurs décrites chez l'adulte [26].

Les propriétés pharmacodynamiques de la lévobupivacaïne paraissent identiques à celles de la ropivacaïne [27,28,29]. Une dose de  $1 \text{ ml.kg}^{-1}$  de ropivacaïne 0,2% assure une analgésie postopératoire médiane de 4,5 heures après hernioraphie. Une concentration supérieure (0,3%) n'améliore pas la qualité de l'analgésie et entraîne une incidence supérieure de bloc moteur. Une concentration inférieure (0,1%) provoque une analgésie à la fois plus courte et de qualité inférieure [30]. A la concentration de 0,2%, bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne ( $1 \text{ ml.kg}^{-1}$ ) induisent un bloc sensitivo-moteur de durée et de qualité identique dans la majorité des études [31,32,33]. Chez l'enfant de 1 à 12 mois, les concentrations de 0,175 et 0,2% de ropivacaïne assurent une qualité d'analgésie postopératoire identique. Les auteurs préconisent donc d'utiliser la concentration la plus faible [34]. Certains auteurs observent un délai d'action de la lévobupivacaïne plus long [29] et un bloc moteur de la bupivacaïne plus prolongé [29,35,36].

#### 1.1.1.4. *Analgésie péridurale*

- Bénéfice/risque

Les indications de l'analgésie péridurale continue avec mise en place d'un cathéter sont les chirurgies thoraciques sus et sous-ombilicales majeures.

Un audit réalisé sous l'égide de l'ADARPEF (Association des Anesthésistes Réanimateurs d'Expression Française) incluant injection caudale unique et analgésie péridurale continue, suggère une morbidité de 15 pour 10 000, soit 2 accidents de céphalées post-ponction dure-mérienne, 3 injections iv. d'anesthésique local, 1 trouble du rythme et 2 neuropathies transitoires [2].

Plus récemment, un audit prospectif anglosaxon a colligé sur une période de 5 ans (2001 – 2005) les risques associés à la pratique de 10 633 analgésies péridurales postopératoires ; 56 accidents sont rapportés : 28 complications infectieuses dont 3 méningées ou péridurales, 6 ponctions dure-mériennes dont 1 responsable de céphalées, 2 injections intrathécales accidentelles, 13 erreurs médicamenteuses, 6 lésions nerveuses périphériques, 1 accident de toxicité des anesthésiques locaux [37].

L'analgésie autocontrôlée par voie péridurale, décrite dans une série prospective de 128 enfants, serait utilisable dès 5 ans [38]. En chirurgie orthopédique, une étude randomisée chez l'enfant de 7 à 12 ans, montre que les doses totales de ropivacaïne (0,2%) sont plus faibles lorsque l'administration est auto-contrôlée [39].

Par voie péridurale continue, chez l'enfant de 2 à 6 ans, ropivacaïne, bupivacaïne et lévobupivacaïne 0,125% ( $12 \text{ mg-1.kg.j}^{-1}$ ) entraînent une qualité d'analgésie comparable pendant les 48 heures suivant la cure d'hypospade mais l'intensité du bloc moteur est plus importante avec la bupivacaïne [28].

- Pharmacocinétique

Entre 3 et 12 mois, l'administration péridurale de  $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bupivacaïne suivie de  $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  (soit  $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) expose au risque d'accumulation. Une concentration plasmatique de  $2 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$  est atteinte chez un enfant dans une série incluant 3 nourrissons [40].

Le comportement pharmacocinétique de la ropivacaïne est décrit après administration péridurale par plusieurs auteurs [41,42,43]. En administration péridurale continue ( $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  puis  $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ), les paramètres pharmacocinétiques entre 4 mois et 7 ans sont identiques à ceux de l'adulte.

Après 24-72 heures d'administration péridurale à raison de  $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez des enfants de 1 à 9 ans, les concentrations de ropivacaïne libre sont stables et sont indépendantes de l'âge [8].

L'administration péridurale continue de lévobupivacaïne durant 24 heures, est décrite chez 120 enfants de 6 mois à 12 ans aux concentrations de 0,125 et 0,0625%. Les concentrations plasmatiques restent en dessous du seuil de toxicité mais augmentent progressivement au cours des 24 premières heures [44].

#### 1.1.1.5. Blocs périphériques

- Bupivacaïne

La mesure des concentrations sériques chez 14 enfants après administration de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de bupivacaïne met en évidence une résorption vasculaire importante. Le pic plasmatique survient en moyenne 25 minutes après l'injection. Il est en moyenne de  $1,37 \text{ }\mu\text{g.l}^{-1}$  ( $0,7$  à  $2 \text{ }\mu\text{g.l}^{-1}$ ) [45].

Les concentrations de bupivacaïne adrénalinée (0,1%) atteintes après 48 heures d'un bloc ilio-facial continu ( $1,56 \text{ mg.kg}^{-1}$  puis  $0,135 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) chez 20 enfants, restent faibles ( $0,84 \pm 0,4 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) [46].

Des résultats comparables sont obtenus chez 3 enfants au décours d'un bloc fémoral continu utilisant de la bupivacaïne  $0,125\%$  ( $0,375 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) [47].

Chez un enfant de 3 ans, on a observé que l'administration continue axillaire et sciatique poplitée de bupivacaïne  $0,125\%$  (dose totale  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) s'accompagne de concentrations plasmatiques néanmoins acceptables à la 48<sup>ème</sup> heure ( $0,83 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$ ) [48].

- Ropivacaïne

Le bloc ilioinguinal ilio-hypogastrique avec la ropivacaïne  $0,5\%$  ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) induit une analgésie efficace durant les 6 premières heures postopératoires, sans effet indésirable majeur et des concentrations de ropivacaïne libre inférieures aux taux toxiques [49].

En injection unique ilio-faciale, une dose de  $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de ropivacaïne  $0,5\%$  expose à des concentrations plasmatiques élevées mais sans signe clinique de toxicité [50].

Ropivacaïne  $0,2\%$  et bupivacaïne  $0,2\%$  génèrent une qualité d'analgésie équivalente par voie axillaire pour la chirurgie de la main [51].

En administration continue, les doses préconisées de ropivacaïne sont de l'ordre de  $0,2$  à  $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  [52,53,54,55]. Elles doivent être diminuées de 50% chez le nourrisson. Les concentrations plasmatiques atteintes après 24 et 48 heures de ropivacaïne  $0,2\%$  ( $0,1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ), au décours d'un bloc ilio-facial ou sciatique poplitée sont inférieures aux concentrations toxiques, chez l'enfant de 7 à 15 ans [56,57].

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne ( $0,2\%$ ) atteintes après bloc continu du psoas ( $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) sont plus faibles que celles obtenues après administration péridurale de doses identiques, dans la chirurgie majeure de la hanche chez l'enfant de 1 à 12 ans [58].

- Lévocabupivacaïne

Le comportement pharmacocinétique de la lévobupivacaïne 0,5% (2 mg.kg<sup>-1</sup>) au décours d'un bloc ilio-inguinal ilio-hypogastrique est comparable à celui de la bupivacaïne 0,5%, chez l'enfant de 2 à 10 ans [59]. Le pic plasmatique est plus tardif et plus bas que celui atteint avec la ropivacaïne [60].

### 1.1.2. Adjuvants morphiniques

#### 1.1.2.1. Morphine

- Voie périmédullaire

L'administration caudale ou lombaire de morphine entraîne une analgésie postopératoire intéressante mais le risque de dépression respiratoire interdit son utilisation en ambulatoire et impose une surveillance respiratoire prolongée. Dans le passé, des doses pouvant atteindre 75 à 100 µg.kg<sup>-1</sup> ont pu être utilisées.

La durée de l'analgésie et le risque de dépression respiratoire sont dose-dépendants. La tendance actuelle est l'administration de plus faibles doses, de l'ordre de 30 - 40 µg.kg<sup>-1</sup> [61]. Une dose unique de 30 µg.kg<sup>-1</sup> entraîne jusqu'à 15 heures d'analgésie [62].

Avec 11 µg.kg<sup>-1</sup>, l'analgésie est satisfaisante durant au moins les 8 premières heures après chirurgie de la hanche, avec une incidence dose-dépendante des effets indésirables [63].

L'analyse des cortisolémies et des glycémies peropératoires conclue à une diminution de la réponse neuroendocrinienne de stress lorsqu'un bolus de morphine est associé à l'anesthésique local au décours de chirurgies abdominales ou génito-urinaires [64]. Cependant l'effet serait identique à celui de la morphine auto-administrée [65]. Cet effet n'est pas observé après thoracotomie [66].

- Voie intrathécale

L'administration intrathécale de morphine avant cure de scoliose réduit la consommation de morphine postopératoire et améliore la qualité de l'analgésie. Le délai pour la première demande de morphine auto-administrée est dose-dépendant.

Des doses de 2 et 5 µg.kg<sup>-1</sup> conduisent à des scores de douleur équivalents. En revanche, une injection de 5 µg.kg<sup>-1</sup> divise par trois le volume du saignement per-opératoire sans majoration des effets indésirables [67].

La dose de 5 µg.kg<sup>-1</sup> a été également évaluée de façon non comparative, après chirurgie générale chez 187 enfants de 4 à 10 ans. Les investigateurs attirent l'attention sur le risque respiratoire éventuel associé à l'usage de morphiniques postopératoires par une autre voie [68].

Cette technique est proposée pour l'analgésie post-thoracotomie [69]. En chirurgie cardiaque, un bolus de 7 µg.kg<sup>-1</sup> réduit les scores de douleur et la consommation postopératoire de morphiniques pendant les 24 premières heures, sans modifier l'incidence des complications postopératoires [70]. Des doses plus élevées (20 µg.kg<sup>-1</sup>) sont également proposées sans majoration des effets indésirables. Dans ce cas, l'analgésie intrathécale ne modifie ni le délai d'extubation ni la durée d'hospitalisation en soins intensifs [71].

#### 1.1.2.2. Autres morphiniques

- Fentanyl

L'action péridurale du fentanyl est rapide (début en 5 à 10 min, maximale en 20 à 30 min) mais sa courte durée d'action impose une administration péridurale continue. Son administration continue par voie péridurale est possible en secteur d'hospitalisation dès lors qu'une surveillance adaptée au

minimum toutes les 2 heures est instaurée [72]. L'intérêt de cette technique varie selon les auteurs. L'association avec un anesthésique local est également proposée.

Une étude récente ne met pas en évidence l'intérêt d'associer un bolus de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de fentanyl à la ropivacaïne 0,2% [73].

L'analgésie obtenue avec un bolus de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  suivi de  $5 \text{ à } 10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  est comparable à celle induite par des bolus quotidiens de  $75 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de morphine mais associée à une plus faible incidence de prurit, de nausées et de vomissements [74].

Une étude randomisée comparant l'administration péridurale de bolus intermittents de morphine ( $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$  toutes les 8 heures) avec l'association bupivacaïne 0,1% ( $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) – fentanyl ( $12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) chez 31 enfants de 31 mois à 6 ans, objective une analgésie de meilleure qualité avec l'association bupivacaïne – fentanyl et une incidence d'effets indésirables plus élevée (prurit, NVPO) avec la morphine [75].

L'association de lidocaïne 0,4 % ( $30 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) et de fentanyl ( $8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) génère également une analgésie de qualité légèrement supérieure à celle de petites doses de morphine ( $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  toutes les 8 heures) [76].

L'association de morphiniques aux anesthésiques locaux améliore la qualité de l'analgésie mais majore l'incidence des NVPO [77].

Le fentanyl seul ( $7,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) est moins efficace après chirurgie abdominale ou urologique que la lévobupicaïne 0,0625% ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ). Les concentrations plasmatiques de fentanyl augmentent progressivement pour atteindre  $0,37 \pm 0,11$  à la 24<sup>ème</sup> heure. Aucun avantage n'est retrouvé à l'association des deux [44].

Une comparaison randomisée sur de faibles effectifs conclut à un effet analgésique prolongé d'un bolus de fentanyl ( $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) par voie axillaire [78].

- Sufentanil

Bien que le sufentanil, contrairement au fentanyl, possède une AMM par voie péridurale, les données pédiatriques sont réduites [79,80].

Un bolus de  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  associé à la bupivacaïne n'exercerait pas d'effet favorable sur la réponse endocrinienne au stress versus la bupivacaïne seule [81].

Le risque d'accumulation est faible. Les concentrations plasmatiques après administration postopératoire prolongée (48 heures) ont été mesurées chez 12 enfants de moins de 12 ans recevant de la bupivacaïne ( $1,9 \text{ mg.kg}^{-1}$  puis  $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) en association avec du fentanyl ( $1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  puis  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) ou du sufentanil ( $0,6 \mu\text{g.kg}^{-1}$  puis  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) avec en cas d'analgésie insuffisante, des bolus auto-administrés périduraux de bupivacaïne ( $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associée à du fentanyl ( $0,2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) ou du sufentanil ( $0,08 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ). Les pics plasmatiques (entre  $0,117$  et  $0,247 \text{ ng.mL}^{-1}$  pour le fentanyl et entre  $0,027$  et  $0,074 \text{ ng.mL}^{-1}$  pour le sufentanil) sont atteints respectivement 30 et 20 minutes après la dose de charge. Ces valeurs ne sont pas différentes des concentrations plasmatiques mesurées après 48 heures d'analgésie [82].

- Clonidine

Par voie périmédullaire, la clonidine est proposée en alternative aux morphiniques, en injection unique [83,84,85] comme en administration continue [86,87], afin de potentialiser et d'allonger le bloc sensitif des anesthésiques locaux.

La durée d'analgésie d'un bolus de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  en association avec la bupivacaïne génère une analgésie de durée identique à celle de  $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de morphine [83].

En chirurgie thoracique, un bolus de  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  suivi de  $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  est équivalent à un bolus de  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  suivi de  $1,25 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  de fentanyl [87]. Dans ce travail, les enfants avaient la possibilité d'utiliser des bolus additionnels auto-administrés par voie péridurale.

L'effet d'un bolus de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  suivi de  $0,24 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  de clonidine génère une analgésie satisfaisante mais de qualité inférieure à celle d'un bolus de  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de morphine suivi de  $4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .

La clonidine induit moins de vomissement et de prurit que la morphine [86]. Son intérêt par rapport aux morphiniques réside également dans le risque plus faible de dépression respiratoire. Cependant plusieurs travaux soulignent une sédation plus importante induite par la clonidine [88]. Chez l'ancien prématuré, la clonidine est accusée de favoriser les apnées postopératoires [89].

- Blocs périphériques

Les résultats sont discordants. La clonidine ( $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) n'améliore pas la durée et la qualité du bloc ilio-inguinal réalisé avec de la bupivacaïne 0,25% [90]. Une dose de  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  par voie caudale ou ilio-inguinale ilio-hypogastrique n'améliore ni l'intensité ni la durée d'action de la ropivacaïne [91].

A l'inverse, un travail non randomisé mené chez 435 patients de 2 à 22 ans conclut à un effet favorable de la clonidine sur le délai de la première demande d'analgésique ( $17,2 \pm 5$  versus  $13,2 \pm 5$  heures) et à un allongement de la durée du bloc moteur ( $9,6 \pm 5$  versus  $4,3 \pm 4$  heures). L'intensité de cet effet est indépendante de la nature du bloc, de l'anesthésique local utilisé ou de la chirurgie [87].

### 1.1.3. Autres adjuvants

Plusieurs travaux mettent en évidence un effet analgésique du tramadol [92,93,94,95,96,97,35,98, 99,100, 101], de la néostigmine [102,103], du midazolam [104,105] et de la kétamine [106] administrés par voie caudale.

Une dose de  $2 \text{mg.kg}^{-1}$  de tramadol entraîne une analgésie de durée et de qualité équivalente à celle de  $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de morphine [107] avec une incidence identique de nausées et de vomissements. En revanche, le risque de dépression respiratoire est diminué.

L'association de  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de néostigmine majore la durée d'action et la qualité de l'analgésie de la ropivacaïne 0,2% [102] ou de la bupivacaïne [103] par voie caudale sans accroître l'incidence des effets indésirables. L'effet n'est pas dose-dépendant et la durée de l'analgésie (de l'ordre de 17 heures) n'est pas majorée par l'augmentation de la dose [103].

Néanmoins, l'innocuité de ces adjuvants sur les structures médullaires et périmédullaires n'est pas établie. Aussi, la prudence ne permet pas de préconiser l'utilisation de ces molécules par voie périmédullaire chez l'enfant.

## 1.2. ANALGESIE INTRACICATRICIELLE

L'infiltration chirurgicale d'anesthésique local est proposée essentiellement après cure de hernie inguinale. Dans cette situation, l'infiltration cutanée à l'aide de ropivacaïne diminue la réponse hormonale au stress et l'intensité de la douleur postopératoire [108]. Lorsque l'infiltration est réalisée avec de la bupivacaïne 0,5% (0,2 ml/kg), l'analgésie postopératoire est de qualité équivalente à celle d'une analgésie caudale [109]. L'infiltration de la plaie opératoire par du tramadol, également proposée dans la chirurgie de la hernie, exercerait également une action antalgique sans les effets indésirables de l'administration systémique [110].

La perfusion continue intra-cicatricielle a fait l'objet de nombreuses publications chez l'adulte avec un intérêt documenté en particulier après laparotomie médiane ou sous-costale, sternotomie, chirurgie mammaire, et sur les sites de prélèvement de greffe osseuse. Il n'y a pas de donnée spécifiquement pédiatrique mais ce mode d'analgésie mériterait d'être exploré chez l'enfant.

## Recommandations Anesthésie loco-régionale

- Choix de l'anesthésique local

Il est recommandé d'utiliser en première intention la ropivacaïne et la lévobupivacaïne (Grade B), en raison de la toxicité cardiaque de la bupivacaïne.

Lorsqu'on utilise les techniques d'ALR en injection unique, il faut anticiper le «retour» de la douleur, avec une prescription adaptée, en particulier en chirurgie ambulatoire (Grade C).

- Adjuvants à l'ALR

La morphine par voie périmédullaire entraîne une analgésie de longue durée. Le risque de dépression respiratoire impose une surveillance respiratoire prolongée et interdit son utilisation en ambulatoire.

La clonidine par voie périmédullaire prolonge l'action des anesthésiques locaux. L'effet sur l'allongement de la durée d'action des blocs périphériques reste controversé comme chez l'adulte.

- Indication des techniques d'ALR

Les blocs périphériques doivent être préférés aux blocs centraux, car associés à un meilleur rapport bénéfice-risque (Grade B) :

- chirurgie du canal péritonéo-vaginal : l'ALR améliore la qualité de l'analgésie, réduit la consommation d'antalgiques systémiques et favorise une sortie précoce ;
- circoncision : le bloc pénien demeure la technique de choix ;
- chirurgie orthopédique : les blocs périphériques doivent être privilégiés ;
- chirurgie du fémur : les blocs fémoral et iliofascial sont indiqués et sont faciles à mettre en œuvre.

- Infiltration cicatricielle

L'infiltration cicatricielle d'anesthésique local a montré son efficacité essentiellement après cure de hernie inguinale (Grade B). L'instillation continue est en cours d'évaluation chez l'enfant.

Des recommandations sur l'ALR chez l'enfant élaborées sous l'égide de l'ADARPEF<sup>1</sup> et de la SFAR<sup>2</sup> complètent ces recommandations.

### 1.3. ANALGESIE SYSTEMIQUE

#### 1.3.1. Paracétamol

##### 1.3.1.1. Voie orale

Les posologies par voie orale et veineuse sont identiques (15 mg.kg<sup>-1</sup> par 6 heures). Le paracétamol est un acide faible avec un pKa élevé. Dans le milieu alcalin duodénal, il est non ionisé, ce qui facilite une résorption rapide. Après absorption orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes. Cependant, le pic d'action est décalé d'environ 1 à 2 heures par rapport au pic plasmatique en raison du lent équilibre hémato-encéphalique [111]. La demi-vie d'équilibration hémato-encéphalique après 40 mg.kg<sup>-1</sup> par voie orale, est de 43 minutes. Ce long délai d'action maximale impose une administration systématique et non pas « à la demande ».

Les concentrations plasmatiques antipyrétiques sont situées entre 10 et 20 mg.l<sup>-1</sup> (60-130 µM). On considère habituellement que les concentrations analgésiques sont équivalentes [112] et que du fait de la forte liposolubilité et du faible taux de fixation protéique du paracétamol autorisant le passage rapide de la barrière hémato-encéphalique, l'effet analgésique est directement proportionnel aux concentrations plasmatiques. Cependant les concentrations analgésiques ne sont pas clairement définies.

<sup>1</sup> ADARPEF : Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

<sup>2</sup> SFAR : Société Française des Anesthésistes Réanimateurs



### 1.3.1.2. Voie rectale

La voie rectale a été largement utilisée en pédiatrie pour le paracétamol alors qu'elle est exceptionnellement prescrite chez l'adulte. Des travaux anciens laissaient espérer après administration rectale ou orale des concentrations maximales comparables. Aussi, la voie rectale a été proposée comme alternative à la voie iv. (avec une administration peropératoire précoce pour assurer l'analgésie en SSPI) et à la voie orale en période postopératoire plus tardive (en particulier après le retour à domicile). Ces propositions ne tiennent pas compte des caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques de la voie rectale qui en font une voie d'administration aléatoire et peu prévisible.

Plusieurs modèles mathématiques sont proposés pour décrire l'absorption rectale. Birmingham [113] suggère un modèle comportant deux phases pour caractériser l'absorption d'une suspension de paracétamol dans une huile végétale hydrogénée.

- La première phase, décrite par une équation d'ordre zéro, correspond à la dissolution du suppositoire et explique le délai de latence indépendant de la dose administrée. Ce délai est fonction de la taille du suppositoire : un suppositoire de petite taille se dissout plus rapidement. La sensation de distension rectale peut provoquer la défécation peu de temps après l'insertion du suppositoire et compromettre irrémédiablement l'efficacité de la médication.

- La seconde phase est décrite par une équation d'ordre 1. Elle est contemporaine du passage du paracétamol au travers de la muqueuse rectale dans la circulation. La lipophilie du suppositoire, son volume et la taille des particules de paracétamol (25 à 250  $\mu\text{M}$ ) affectent la vitesse et l'intensité de ce passage. L'abaissement du pH rectal lié à une pullulation microbienne, peut interférer avec la résorption rectale tout comme le degré de vacuité de l'ampoule rectale, le métabolisme des médicaments par la muqueuse digestive et les micro-organismes présents dans la lumière rectale ou les variations de débit sanguin colique. Les agents halogénés sont susceptibles de modifier l'absorption rectale en abaissant ce débit.

L'absorption rectale est donc non seulement aléatoire mais ralentie par la faible surface de muqueuse disponible.

La biodisponibilité relative de la voie rectale rapportée à celle de la voie orale est non seulement basse mais aussi variable. Pour une valeur moyenne de 0,52, des valeurs extrêmes de 0,24 à 0,98 sont rapportées. A cette faible biodisponibilité s'ajoute une latence de résorption importante et une grande variabilité inter-individuelle. De nombreuses études pharmacocinétiques démontrent que les concentrations plasmatiques atteintes par voie rectale sont basses, retardées et imprévisibles.

Après 35  $\text{mg.kg}^{-1}$  par voie rectale, le paracétamol n'est détectable qu'à partir de la 40<sup>ème</sup> minute. La demi-vie d'absorption est de 35 minutes avec un coefficient de variation de 63%. Le délai pour atteindre le pic plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 heures. Par voie orale, l'absorption débute immédiatement avec une demi-vie beaucoup plus courte [114]. La majoration de la dose unitaire améliore l'efficacité en élevant la concentration plasmatique maximale, sans pour autant raccourcir le délai pour l'atteindre [113,115].

Des concentrations plasmatiques comparables à celles obtenues avec 15  $\text{mg.kg}^{-1}$  per os sont atteintes avec 45  $\text{mg.kg}^{-1}$  par voie rectale mais les taux thérapeutiques sont atteints en 3 heures [115]. L'analyse de la variation des paramètres pharmacocinétiques en fonction de l'âge démontre que des doses quotidiennes de 45  $\text{mg.kg}^{-1}$  à la naissance, 90  $\text{mg.kg}^{-1}$  à 5 ans et 75  $\text{mg.kg}^{-1}$  à 8 ans, sont nécessaires pour atteindre chez 50% des patients, une concentration plasmatique cible sous-thérapeutique de 10  $\text{mg.l}^{-1}$  [116].

Dans une série de 23 enfants de 9 semaines à 11 ans, recevant 25  $\text{mg.kg}^{-1}$  de paracétamol par voie rectale toutes les 6 heures pendant au maximum 5 jours, la concentration plasmatique obtenue à l'état d'équilibre est de 6,8  $\text{mg.l}^{-1}$ . Le délai nécessaire pour atteindre 90% de cette concentration est de 11,4  $\pm$  8,6 heures [117].

Une étude [118] conclut à une meilleure biodisponibilité de la voie rectale après chirurgie craniofaciale. Une incidence élevée de vomissements postopératoires semble y avoir contribué.

L'analyse des études cliniques est difficile car l'effet placebo peut contribuer significativement à l'analgésie. Après amygdaléctomie, 24% des enfants ont une analgésie satisfaisante en dépit d'un taux indétectable de paracétamol [119]. Néanmoins l'ensemble des études confirme les conclusions des études cinétiques.

La dose conventionnelle de  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  par voie rectale est insuffisante pour assurer une analgésie postopératoire satisfaisante. Les études cliniques en dose unique confirment que seules des posologies au moins égales à  $35\text{-}40 \text{ mg.kg}^{-1}$  peuvent générer un effet analgésique postopératoire significatif.

Chez l'enfant de 1 à 7 ans, un suppositoire de paracétamol administré après l'induction anesthésique entraîne une épargne morphinique dose-dépendante pendant les 24 premières heures postopératoires [120]. Cet effet ne devient significatif que pour les doses de  $40\text{-}60 \text{ mg.kg}^{-1}$ . La dose la plus efficace est  $60 \text{ mg.kg}^{-1}$  et l'extrapolation par le calcul de la DE50 est de  $35 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Une diminution significative de l'intensité douloureuse est notée 45 minutes après l'administration rectale. Une dose de  $20 - 25 \text{ mg.kg}^{-1}$  n'entraîne pas d'effet analgésique significatif par rapport à un placebo [120,121,122].

Ces conclusions sont concordantes avec celles de Birmingham [113] qui recommande une première dose de  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Cependant, après chirurgie de la fente palatine, une dose unique de  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  n'entraîne pas d'épargne morphinique significative [123]. La même observation est faite chez le nourrisson de moins de 2 mois, après chirurgie thoraco-abdominale, pour des posologies de  $90 - 100 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  [124].

L'administration rectale d'une dose de charge élevée pose le problème des doses de relais. En simulation informatique [119], quand une dose conventionnelle de  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  est administrée toutes les 4 heures, la concentration d'équilibre de  $8\text{-}12 \text{ mg.l}^{-1}$  est atteinte seulement à la 16<sup>ème</sup> heure. Pour atteindre dès la première dose, une concentration cible de  $9\text{-}18 \text{ mg.l}^{-1}$ , il faut administrer une dose de charge de  $50 \text{ mg.kg}^{-1}$  suivie de  $30 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les 6 heures. Une plus forte concentration cible plasmatique de  $25 \text{ mg.kg}^{-1}$  exige une dose de charge de  $70 \text{ mg.kg}^{-1}$  relayée par  $50 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les 8 heures. Du fait de l'énorme variabilité individuelle, ces posologies bien supérieures à celles qui sont recommandées à la fois par l'AMM et les données de la littérature, ne peuvent être préconisées en pratique clinique : elles sont susceptibles de conduire chez certains enfants à un surdosage.

Au total, l'ensemble des études pharmacocinétiques pédiatriques, démontre clairement que les doses standard préconisées par l'AMM pour la voie rectale (soit  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les 6 heures), ne tiennent pas compte de la faible biodisponibilité et sont insuffisantes chez la plupart des enfants pour atteindre une concentration cible efficace de  $10$  à  $20 \text{ ng.ml}^{-1}$ .

#### 1.3.1.3. Risque

- Hépatotoxicité

La dose quotidienne maximale citée dans la littérature est de  $90 \text{ mg.kg}^{-1}$  de paracétamol. La marge thérapeutique est importante. L'hépatotoxicité liée à des doses supérieures à  $150 \text{ mg.kg}^{-1}$  pendant 2 à 6 jours a habituellement une issue favorable. Des décès sont rapportés avec des doses quotidiennes excédant  $300 \text{ mg.kg}^{-1}$  pendant 1 à 6 jours.

Une concentration plasmatique supérieure à  $300 \text{ mg.l}^{-1}$ , est toujours associée à des lésions hépatiques sévères. Néanmoins, une hépatite fulminante est rapportée chez un enfant de 2 ans et demi, après 5 jours de traitement par une dose orale de  $16 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les 4 heures [125]. La toxicité hépatique est majorée par une maladie hépatique ou rénale associée, une dénutrition, un jeûne et toute situation ou médicaments provoquant l'induction du cytochrome P450 2E1.

- Risque d'allergie

Une étude récente portant sur 205 487 enfants (âgés de 6-7 ans) issus de 73 centres au sein de 31 pays, suggère une association possible entre exposition précoce (prise de paracétamol à visée antipyrétique dans la première année) et la survenue d'un asthme ou d'un eczéma, sans qu'un lien formel de causalité ait été montré [126]

## 1.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

### 1.3.2.1. Généralités

En France, peu d'AINS possèdent une forme galénique utilisable chez l'enfant en période périopératoire. Une grande partie de la littérature internationale concerne le kétorolac, le diclofénac et l'indométacine [127]. La plupart des études sur l'ibuprofène explore ses effets antipyrétiques. Très peu de travaux ont comparé chez l'enfant l'efficacité des différents AINS disponibles, mais aucune différence majeure dans l'efficacité analgésique n'est attendue quand les doses appropriées sont administrées.

- Acide niflumique

La voie rectale est souvent utilisée dès la période peropératoire à raison d'un demi-suppositoire de 400 mg par 10 kg de poids matin et soir. Chez l'adulte, après administration d'une dose unique (700 mg) d'acide niflumique par voie rectale, le pic plasmatique ne survient qu'à la 8<sup>ème</sup> heure [128]. La biodisponibilité relative de la voie rectale par rapport à la voie orale n'est que de 2%. Le choix d'un AINS utilisable par voie orale dès le réveil paraît donc plus judicieux.

- Diclofénac

La demi-vie d'absorption du diclofénac par voie rectale est de 37 min. La latence moyenne d'absorption est de 11 min, mais est assortie d'une grande variabilité. Le pic de concentration est obtenu plus précocement (50 versus 108 min) que par voie orale. Deux dosages de suppositoire sont disponibles (25 et 100 mg). La bonne biodisponibilité de la voie rectale permet une première administration de 2 mg.kg<sup>-1</sup> suivie de 1 mg.kg<sup>-1</sup> toutes les 8 heures [129].

- Ibuprofène

L'AMM est à partir de trois mois. Après administration de sirop d'ibuprofène (10 mg.kg<sup>-1</sup>), la concentration maximale est obtenue avec un délai d'une heure. Après administration rectale (20 mg.kg<sup>-1</sup>), des concentrations supérieures à 10 ng.ml<sup>-1</sup> sont obtenues dès 40 min [130], mais les suppositoires ne sont pas disponibles en France. Il existe deux concentrations de sirop : soit 10 mg.kg<sup>-1</sup> (3 fois par jour), soit 7,5 mg.kg<sup>-1</sup> (4 fois par jour). Les comprimés de 200 mg conviennent à un enfant de 20 kg. Après administration iv. d'un bolus de 10 mg.kg<sup>-1</sup>, le passage dans le LCR est très rapide, avec des concentrations maximales atteintes 30 à 38 minutes après l'injection [131].

- Kétoprofène

Aucun anti-inflammatoire injectable par voie iv. ne possède d'AMM en pédiatrie. Malgré une restriction de l'AMM à 15 ans, le kétoprofène intraveineux est fréquemment utilisé en France chez l'enfant (1 mg.kg<sup>-1</sup> 3 fois par jour pendant 48 h).

Il a montré un net bénéfice antalgique (avec épargne morphinique) après chirurgie thoracique reconstructrice [132], chirurgie ORL (amygdalectomie et adénoïdectomie) [133,134,135,136], chirurgie orthopédique [137], chirurgie générale [138,139] et chirurgie du strabisme [140].

Les données pharmacocinétiques pédiatriques sont identiques à celles de l'adulte. Chez 18 enfants âgés de 7 mois à 8 ans, une dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup> conduit à un pic plasmatique de 10 à 22 mg.l<sup>-1</sup>. La demi-vie d'élimination est de 0,7 à 3 heures et le volume de distribution de 0,04 à 0,1 l.kg<sup>-1</sup> [134].

- Anti-COX2

Peu d'études portent sur les anti-COX2, qui ne possèdent pas d'AMM chez l'enfant.

Dans un travail randomisé versus placebo chez 80 enfants de 3 à 11 ans, le rofécoxib (1 mg.kg<sup>-1</sup>) réduit l'incidence des NVPO après amygdalectomie [141].

Un autre essai randomisé (n = 60) conclut également à une réduction des scores de douleur de déglutition, de la 6<sup>ème</sup> à la 48<sup>ème</sup> heure postopératoire versus codéine – paracétamol, sans majoration de l'incidence des événements indésirables [142].

Le rofécoxib est plus efficace que le paracétamol pour réduire les scores de douleur postamygdalectomie, lorsque ces deux molécules sont associées à la morphine [143].

En revanche, une autre étude ne met pas en évidence d'effet analgésique synergique avec le paracétamol dans cette indication, contrairement à l'ibuprofène qui réduit la proportion d'enfants nécessitant un analgésique supplémentaire [144].

### 1.3.2.2. Sécurité d'utilisation et effets indésirables

Des études menées sur de très grandes séries ont démontré la sécurité d'utilisation des AINS chez la majorité des enfants [145,146]. Une étude incluant 27 065 enfants de plus de 2 ans, randomisés pour recevoir 12 mg.kg<sup>-1</sup> de paracétamol ou 5 ou 10 mg.kg<sup>-1</sup> d'ibuprofène, n'objective pas de différence pour l'incidence des effets indésirables [145]. La cellule épidémiologique du centre universitaire de Boston, dans une cohorte de 85 192 enfants fébriles, n'identifie pas l'ibuprofène comme facteur de risque d'admission hospitalière ou de troubles digestifs.

- AINS et asthme

L'asthme exacerbé par les AINS ou l'aspirine, classiquement décrit chez l'adulte porteur de polypes nasaux ou d'une sinusite chronique, atteint environ 2% des enfants asthmatiques. La réaction est dose-dépendante et peut survenir à dose sub-thérapeutique [147]. En dehors de ce contexte, l'asthme n'est pas une contre-indication. L'AINS réduit même l'incidence des visites médicales motivées par une crise d'asthme [146].

Une étude randomisée versus paracétamol menée chez 1 879 enfants asthmatiques indemnes de sensibilisation à l'aspirine, démontre l'innocuité de l'ibuprofène [148].

- Néphrotoxicité

L'atteinte rénale aiguë des AINS est attribuée à la réduction de la perfusion rénale liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à une néphrite interstitielle.

Des atteintes rénales sont décrites après administration de doses thérapeutiques (11 – 32 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) d'ibuprofène durant 1 à 3 jours chez 7 enfants fébriles avec diarrhées ou vomissements [149]. Un enfant a nécessité une dialyse mais la créatininémie s'est normalisée chez tous les patients dans un délai de 3 à 9 jours après réhydratation et arrêt de l'AINS. Ces cas sont directement liés aux effets vasomoteurs sur la circulation rénale dans un contexte de déshydratation réduisant le flux rénal dans l'artère afférente au glomérule. L'incidence de la néphrotoxicité est basse si la prescription est de courte durée et l'équilibre hydro-électrolytique satisfaisant.

Les néphrites interstitielles d'origine immunoallergique, sont rares chez l'enfant. Une série de 7 cas est rapportée après 1 à 5 jours de traitement par voie orale ou rectale pour des affections rhinopharyngées. Les signes cliniques (œdème, oligurie ou anurie) surviennent entre 3 et 6 jours. Des signes d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané, hyper-éosinophilie) sont toujours présents [150]. Une insuffisance rénale aiguë peut donc compliquer un traitement par AINS à posologie antalgique et de courte durée chez l'enfant. Elle peut passer inaperçue si la diurèse est conservée et il est donc probable qu'elle est sous-diagnostiquée.

L'incidence de l'atteinte rénale est cependant, probablement très faible puisque dans une étude prospective multicentrique randomisée en double insu comparant un traitement de courte durée par ibuprofène (5 et 10 mg.kg<sup>-1</sup> par prise) au paracétamol (12 mg.kg<sup>-1</sup> par prise), aucun des 83 915 enfants ayant reçu de l'ibuprofène n'a été hospitalisé pour une insuffisance rénale symptomatique (donc sévère). Une analyse secondaire de cette étude portant sur 288 enfants n'a pas montré de différence significative des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine entre les groupes [151].

- Effets gastro-intestinaux

Dans une grande enquête randomisée incluant plus de 27 000 enfants fébriles, le pourcentage d'hospitalisation pour saignement gastrique est identique (17 pour 100 000) après administration de paracétamol ou d'ibuprofène (5 ou 10 mg.kg<sup>-1</sup>) en dose unique [145]. Le risque d'ulcération de la muqueuse gastrique est probablement modéré si le traitement est limité dans le temps.

Dans un essai en double insu comparant chez 84 182 enfants fébriles, le paracétamol (12 mg.kg<sup>-1</sup>) à 5 ou 10 mg.kg<sup>-1</sup> d'ibuprofène et surveillant les causes d'hospitalisation dans les 4 semaines suivant le traitement, 4 hémorragies digestives sont observées dans les groupes ibuprofène (2 avec 5 et 2 avec 10 mg.kg<sup>-1</sup> d'ibuprofène), soit un risque d'hémorragie digestive de 7,2/100 000 (IC 95 % : 2 à 18/100 000) [152].

En revanche, dans une étude randomisée en double insu comparant l'ibuprofène au paracétamol chez 41 810 enfants fébriles ou douloureux, il n'y a eu aucune hémorragie digestive [153] au cours des 15 jours suivants. Le risque de manifestations digestives augmente avec les traitements de plus longue durée par des doses un peu plus élevées comme dans l'arthrite juvénile idiopathique [154].

- Complications infectieuses

Une majoration de l'incidence des infections invasives à streptocoque A (IASA), comme la fasciite nécrosante chez les enfants atteints de varicelle, a conduit à incriminer l'ibuprofène comme facteur de risque, l'éruption vésiculeuse constituant autant de portes d'entrée bactérienne. Entre 1981 et 1995, 13 publications concernant 39 enfants ont suspecté le rôle des AINS dans la survenue d'une fasciite nécrosante, impliquant le plus souvent un streptocoque bêta hémolytique du groupe A.

En 1995, la survenue de 14 fasciites nécrosantes compliquant une varicelle chez l'enfant, dont plus d'un tiers ayant reçu de l'ibuprofène, a conduit la FDA à une mise en garde sur l'utilisation des AINS chez les enfants ayant une varicelle et à promouvoir des études épidémiologiques [155]. Trois études cas-témoin ont évalué ce risque.

Choo n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de complications infectieuses des tissus mous, associé à l'ibuprofène (n = 169) pris dans les 180 jours précédant le diagnostic de varicelle (n = 7013). Dans cette étude, le diagnostic de la pathologie infectieuse était rétrospectif sur dossier, la fenêtre d'exposition aux AINS (180 jours) était large. Les différents types d'infection des tissus mous étaient mélangés. Enfin, la puissance de l'étude était insuffisante [156].

Zerr a comparé 19 enfants ayant développé une fasciite nécrosante post-varicelle à 29 autres ayant une infection sévère des tissus mous (sauf fasciite nécrosante) après une varicelle [157]. La prise d'ibuprofène s'est accompagnée d'une augmentation du risque de survenue de fasciite nécrosante (OR = 10 ; IC 95 : 1,3-79,5) après ajustement sur l'âge, le sexe et l'agent infectieux responsable (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A ou autre). Dans la majorité des cas (témoins et appariés), l'ibuprofène était pris après le début des signes infectieux. Le délai d'hospitalisation était plus long chez les enfants ayant reçu l'AINS, faisant poser la question de son rôle aggravant ou d'un retard au diagnostic de fasciite nécrosante.

Enfin, Lesko a comparé 52 enfants ayant une infection invasive à streptocoque bêta hémolytique du groupe A ou une nécrose des tissus mous (dont des fasciites nécrosantes) compliquant une varicelle à 172 enfants ayant une varicelle non compliquée [158]. Les facteurs de risque d'infection invasive à streptocoque A ou de nécrose des tissus mous étaient la prise d'ibuprofène 7 jours à 12 heures avant la survenue de la complication (OR = 3,9, IC 95 : 1,3-12). L'association entre la prise d'ibuprofène et une nécrose des tissus mous n'est pas significative (OR = 1,3; IC 95 : 0,33-5,3). Plusieurs biais limitent la portée de cette étude : 45 % des enfants ont été secondairement exclus, les pathologies cutanées infectieuses étaient hétérogènes, le nombre de cas inclus était insuffisant et la prise en charge thérapeutique des enfants était variable.

L'Afssaps a rédigé une lettre aux prescripteurs le 15 juillet 2004 qui précise que « l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle ».

L'administration d'ibuprofène au décours des pneumopathies bactériennes majorerait le risque d'évolution vers une pleuropneumopathie [159].

- Effets sur l'hémostase

L'exagération potentielle du saignement postopératoire est à l'origine de la polémique sur l'utilisation des AINS en chirurgie ORL (cf infra).

### 1.3.2.3. Efficacité des AINS

De multiples travaux ont montré l'intérêt des AINS dans une grande diversité de chirurgies dans le but soit de réduire les scores de douleur, soit de réduire la consommation de morphine et l'incidence de ses effets indésirables [160,161,132,162].

Après appendicectomie, l'épargne morphinique est supérieure à celle du paracétamol [163]. Il en serait de même pour le naproxène après adénoïdectomie [164]. Un essai multicentrique italien randomisé met également en évidence la supériorité du kétoprofène versus le paracétamol avec un effet analgésique plus précoce et plus prolongé, en chirurgie générale [138]. En traumatologie, l'efficacité de l'ibuprofène serait supérieure à celle du paracétamol ou de la codéine seule [165].

L'intérêt de l'association des AINS au paracétamol est difficile à établir à l'aide des études cliniques disponibles. Leur nombre est restreint et la sensibilité de certaines d'entre elles insuffisante. Sur 9 études incluant adultes et enfants et comparant paracétamol et l'association paracétamol-AINS, 6 essais montrent la supériorité de l'association.

En revanche, parmi 6 études comparant AINS et l'association paracétamol-AINS, seules 2 mettent en évidence l'intérêt de l'association [166]. Aucun effet indésirable n'est rapporté pour l'association.

Une autre méta-analyse tente également de faire le point chez l'adulte et la conclusion est difficile [167]. L'intérêt varie certainement en fonction de l'intensité de la douleur.

L'association paracétamol et kétoprofène paraît intéressante surtout en chirurgie orthopédique où l'épargne morphinique ainsi obtenue est supérieure à celle de chaque antalgique pris isolément [137].

Après cure de hernie inguinale, l'association paracétamol ( $40 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) – diclofénac ( $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) est plus efficace pour réduire les scores de douleur et la consommation de morphine que chacune des molécules seules [168].

En revanche, l'administration orale préopératoire d'ibuprofène ( $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou de paracétamol ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) avant myringotomie ne modifie pas la proportion d'enfants nécessitant un traitement de recours [169]. Les scores de douleur sont identiques avec deux régimes par voie orale de paracétamol ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou de diclofénac ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) [170].

### 1.3.3. Néfopam

Il n'existe aucune donnée récente permettant d'orienter les modalités d'administration et les indications du néfopam en pédiatrie. Il est donc nécessaire d'en préciser les paramètres pharmacocinétiques et la tolérance dans les différentes tranches d'âge. L'étape suivante serait d'évaluer son intérêt dans le cadre d'une analgésie multimodale notamment après chirurgie majeure.

### 1.3.4. Codéine

Obtenue par méthylation de la morphine, la codéine est peu utilisée chez l'adulte où les essais cliniques se sont révélés peu concluants avec un NTT de 9,1 pour l'association de codéine - paracétamol versus paracétamol [171]. Néanmoins, elle est très largement prescrite en pédiatrie pour les douleurs d'intensité modérée, en particulier lorsque le retour à domicile est envisagé. La concentration plasmatique maximale est obtenue, comme pour le paracétamol, 60 minutes après l'ingestion. Les formes rectales et intra-musculaires [172] ne sont pas utilisées en France.

La codéine est 10 fois moins puissante que la morphine [173]. Elle est métabolisée en substance plus active (morphine) par un des enzymes du système des cytochromes P450, le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Du fait des phénomènes de maturation hépatique, cette voie de biotransformation n'est pas pleinement fonctionnelle chez le jeune nourrisson de moins de 6 mois [174].

Le CYP2D6 est affecté d'un polymorphisme génétique, responsable de concentrations plasmatiques aléatoires de morphine. Classiquement, on considèrerait que 7 à 10% de la population générale possède une faible capacité de O-déméthylation de la codéine (métaboliseurs lents). Il en résulte de faibles concentrations plasmatiques de morphine et une analgésie insuffisante [175].

Une étude pédiatrique plus récente menée suggère que le phénotype « métaboliseur lent » est plus fréquent qu'attendu : dans une série de 96 enfants âgés de 3 à 12 ans, il est présent chez 47% d'entre eux. Aucune trace de morphine n'est détectée 1 heure après administration IM de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> de codéine chez 36% des enfants [176]. A l'inverse, un phénotype de métaboliseur ultrarapide secondaire à la duplication du gène du CYP2D6 conduit à des concentrations de morphine 50% supérieures à celles attendues [177]. De ce fait, l'analgésie apparaît peu fiable et peu reproductible.

De nombreux travaux mentionnent la codéine dans leur protocole analgésique postopératoire mais les publications ayant pour objectif principal la comparaison de son efficacité avec d'autres médicaments sont confidentielles et contradictoires. Ainsi, le suivi d'une cohorte de 89 enfants recevant l'association paracétamol – codéine jusqu'au 4<sup>ème</sup> jour postopératoire après amygdalectomie conclut à une analgésie satisfaisante [178]. Dans la même indication, une étude comparant l'analgésie après paracétamol versus association paracétamol – codéine chez 51 enfants de 3 à 12 ans ne rapporte pas de différence entre les deux groupes pour la qualité de l'analgésie [179]. En traumatologie et en dose unique, l'efficacité de l'ibuprofène est supérieure à celle du paracétamol ou de la codéine seule [180].

### 1.3.5. Nalbuphine

En dépit de l'absence d'AMM en dessous de 18 mois et de la pauvreté de la littérature pédiatrique, la nalbuphine, agoniste/antagoniste, est largement utilisée après toutes les chirurgies peu ou moyennement douloureuses, néanmoins une surveillance respiratoire s'impose chez les plus jeunes.

La posologie unitaire est de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>. Sa demi-vie étant plus courte chez l'enfant, l'administration doit être réalisée toutes les 4 heures [181]. Ce délai peut être raccourci à 3 ou 2 heures, si l'analgésie est insuffisante. L'injection iv. rapide est parfois responsable de sensations ébrieuses. On peut lui préférer la voie iv. continue (soit 1,2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> après une dose de charge de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>), qui a pour avantage une plus grande stabilité de l'analgésie et facilite l'organisation du travail infirmier. A noter que ce mode d'administration n'a jamais fait l'objet d'étude pharmacocinétique pédiatrique.

Les effets indésirables sont essentiellement les vomissements et la sédation.

L'administration iv. ne nécessite aucune surveillance respiratoire particulière, en dehors du nouveau-né. Son principal intérêt réside en effet dans l'absence d'effet dépresseur respiratoire cliniquement décelable, lié à l'effet plafond qui malheureusement limite aussi considérablement son efficacité au-delà de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. Celle-ci est donc tout à fait insuffisante en cas de chirurgie majeure. Chez 90 enfants de 2 à 12 ans, souffrant de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et opérés d'amygdalectomie, Habre ne trouve pas plus d'épisodes de désaturation ou d'hypercapnie dans le groupe traité par nalbuphine (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>) que dans celui ayant reçu un autre morphinique (péthidine) [182]. Cependant, du fait de son action sédative importante, son utilisation en cas de syndrome obstructif doit rester prudente.

La voie rectale (0,4 mg.kg<sup>-1</sup>) est d'une grande utilité dans le cadre de l'urgence. En raison d'un premier passage hépatique important, la biodisponibilité est variable [183]. Dans une série de 10 enfants, le coefficient de variation est de 65% pour l'aire sous la courbe et de 68% pour la concentration plasmatique maximale. Néanmoins, en l'absence de voie veineuse, cette voie permet d'atteindre le pic plasmatique en moyenne en 25 minutes pour une dose de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>.

La voie sous-cutanée douloureuse doit être exclue pour les enfants de moins de 12 ans.

En cas d'inefficacité, il faut savoir passer rapidement à la morphine.

Un enfant ayant reçu de la nalbuphine peut bénéficier rapidement d'une anesthésie générale comportant des agonistes purs sans attendre l'élimination du produit. En revanche, il ne faut pas l'injecter en salles de soins post-interventionnelles (SSPI) chez un enfant venant de recevoir un agoniste  $\mu$ . On ne doit pas associer, dans un but analgésique, la nalbuphine à la codéine, au tramadol ou à la morphine.

### 1.3.6. Tramadol

La place du tramadol n'est pas encore clairement définie mais pourrait s'avérer une alternative intéressante aux AINS et à la morphine. Il possède un double mécanisme d'action : il inhibe la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline et est agoniste des récepteurs  $\mu$ . Son métabolite actif issu de la biotransformation hépatique par le CYP2D6 possède une activité agoniste des récepteurs  $\mu$  plus importante que la molécule mère. Son efficacité est donc susceptible d'être influencée par le polymorphisme du CYP2D6 [184].

Entre 4 et 7 ans, après administration orale, les paramètres pharmacocinétiques sont identiques à ceux du jeune adulte [185].

Une relation dose-effet est observée entre 1 et 2 mg.kg<sup>-1</sup> [186].

Une suspension buvable (1 goutte = 2,5 mg) de tramadol possède l'AMM en France à partir de 3 ans (1 à 2 mg.kg<sup>-1</sup> par prise - 3 à 4 fois par jour sans dépasser 8 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>).

La biodisponibilité de la voie orale est excellente (70 à 100 %) avec une Cmax de 15 à 30 minutes [185].

Chez l'enfant de 1 à 6 ans, l'administration rectale (1,5 - 2 mg.kg<sup>-1</sup>) exerce une activité analgésique. Les pics plasmatiques de la molécule mère et de son métabolite actif sont obtenus respectivement en 2,4 et 3,9 heures [187]. La variabilité inter-individuelle est jugée faible [187].

Son intérêt résiderait dans des effets indésirables moins fréquents que ceux de la morphine et dans la possibilité de l'administrer par voie iv. ou orale. Plusieurs études ont confirmé l'efficacité et la bonne tolérance de la voie iv. chez l'enfant, en particulier après amygdalectomie [188,189,190,191] et adénoïdectomie [192]. Par voie iv, une dose de 1 à 2 mg.kg<sup>-1</sup> de tramadol possède une efficacité équivalente à 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de morphine avec une incidence plus faible de NVPO (40% versus 75 %) [186].

En neurochirurgie, l'administration continue est plus efficace et entraîne une incidence plus faible de nausées-vomissements que les injections discontinues [193].

Sur les bases d'une étude de cinétique de population, pour maintenir un taux plasmatique stable de 300 ng.ml<sup>-1</sup> [194], après une dose de charge de 1 mg.kg<sup>-1</sup>, il faut administrer 0,18 mg.kg.h<sup>-1</sup> chez le nouveau-né à terme, 0,19 mg.kg.h<sup>-1</sup> de 2 à 12 mois, 0,18 mg.kg.h<sup>-1</sup> de 1 à 3 ans et 0,12 mg.kg.h<sup>-1</sup> au-delà [195]. Ces régimes de perfusion n'ont pas fait l'objet d'évaluation de leur efficacité et des éventuels effets indésirables. Ils ne tiennent compte ni des interactions médicamenteuses, ni de l'impact du polymorphisme génétique sur les paramètres pharmacocinétiques.

En PCA assistée par l'infirmière (dose de charge de 2 mg.kg<sup>-1</sup> puis bolus de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>), le tramadol s'avère moins sédatif que la morphine et autorise un réveil et une extubation plus précoce après chirurgie cardiaque sans toutefois modifier la durée du séjour en Unité de Surveillance Continue [196]. Après amygdalectomie, administrée en PCA (dose de charge de 1 mg.kg<sup>-1</sup> puis bolus de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> avec un intervalle réfractaire de 10 min), le tramadol est légèrement moins efficace que la morphine (0,1 mg.kg<sup>-1</sup> puis bolus de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> avec un intervalle réfractaire de 10 min) mais l'incidence des nausées est plus faible [197].

En relais de l'analgésie autocontrôlée par morphine, une dose orale de 2 mg.kg<sup>-1</sup> procure une meilleure analgésie que 1 mg.kg<sup>-1</sup> sans majorer l'incidence des effets indésirables [198]. En



prémédication ( $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) [199] ou après retour à domicile [200], il entraîne une analgésie significative après extraction dentaire multiple sans effet secondaire. La voie orale constitue une piste potentiellement très intéressante pour la poursuite à domicile de l'analgésie après amygdaléctomie, avec une efficacité identique à celle du diclofénac [201]. Elle reste à évaluer.

### 1.3.7. Buprénorphine

Seule la forme sublinguale (glossette) possède une AMM chez l'enfant à partir de 7 ans à la dose de  $2-5 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  toutes les 8 heures. Son intérêt pratique est de toute façon très limité, car ses effets respiratoires ne sont pas antagonisables par la naloxone alors qu'à dose équianalgésique *iv.*, ils sont supérieurs (baisse de la fréquence respiratoire, modification de la saturation artérielle et du taux de  $\text{CO}_2$  télé-expiratoire) à ceux de la morphine [202] et persistent plus longtemps [203].

### 1.3.8. Morphine

#### 1.3.8.1. Particularités métaboliques chez l'enfant

La morphine subit un métabolisme hépatique par des enzymes de la famille des UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) qui catalysent la conjugaison des endobiotiques ou des xénobiotiques à l'acide glucuronique. Cette transformation conduit à la formation de deux composés glucuronidés M3 et M6, éliminés par voie rénale. En général, la glucuronidation conduit à des composés inactifs mais ce n'est pas toujours le cas. Ainsi, un des métabolites de la morphine, le morphine-6 glucuronide possède encore des propriétés analgésiques. Plus de 30 isoformes d'UGTs ont été identifiées chez l'homme et classées en deux groupes, UGT1 et UGT2. Les isoformes impliquées dans le métabolisme de la morphine sont les UGT 2B7, 1A1 et 1A3. Deux mécanismes sont responsables de l'altération du métabolisme de la morphine chez le nouveau-né et le très jeune nourrisson. L'immaturité rénale est susceptible de ralentir l'élimination du M-6 glucuronide. L'immaturité hépatique physiologique a pour conséquence une capacité de glucuronidation très basse chez le nouveau-né et le fœtus. L'accroissement de cette capacité au cours des trois premiers mois de la vie correspond au phénomène d'ontogénèse. Cette maturation peut être influencée à la fois par l'âge gestationnel et l'âge postnatal. Elle est inductible par le phénobarbital et la photothérapie.

Chez le prématuré et le nouveau-né, la traduction pharmacocinétique est un effondrement de la clairance d'élimination plasmatique de la morphine ( $2,2$  à  $2,5 \text{ mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$  chez le prématuré,  $5$  à  $8$  chez le nouveau-né) ce qui conduit à l'accroissement de la demi-vie d'élimination ( $6,5$  à  $14$  heures) [204]. Les paramètres pharmacocinétiques (clairance :  $22 \text{ mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ , demi-vie d'élimination :  $2$  heures) de l'adulte sont acquis entre  $1$  et  $6$  mois [205]. Une analyse de cinétique de population chez  $184$  enfants de la naissance à  $3$  ans décrit une demi-vie de maturation de  $26$  jours [206].

Ces constatations pharmacocinétiques ne doivent pas pour autant exclure la morphine chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons du champ des prescriptions mais plutôt conduire à une adaptation posologique et à une surveillance intensive. Un travail réalisé chez  $164$  enfants subissant une chirurgie majeure au cours des  $3$  premiers mois de vie met en évidence une hypersensibilité dans la zone opérée avec de probables modifications spinales et supraspinales du contrôle de la douleur. Les consommations d'opioïdes et les scores de douleur sont majorés chez les enfants subissant une seconde chirurgie dans le même territoire métamérique [207].

#### 1.3.8.2. Voie d'administration

- PCA par voie intraveineuse

Comme chez l'adulte, en raison de l'énorme variabilité individuelle des besoins, l'analgésie contrôlée par le patient (PCA = Patient Controlled Analgesia) est la technique d'administration de choix au-delà de cinq ans. Des enfants plus jeunes peuvent en bénéficier quand l'infirmière déclenche l'administration des bolus (NCA ou « nurse controlled analgesia ») [208].

Le fonctionnement et les modalités d'utilisation de la pompe doivent être expliqués à l'enfant dès la consultation d'anesthésie en présence des parents. Le surdosage peut être lié au déclenchement du dispositif par un tiers (parent ou infirmière). Aussi en dehors du cadre particulier de la PCA assistée

par les parents ou par les infirmières (NCA) [208] chez l'enfant polyhandicapé ou le jeune enfant, toute intervention extérieure doit être soigneusement évitée. L'enfant ne doit pas se servir de la pompe pour soulager une douleur thoracique, des maux de tête ou une sensation de brûlure au site de perfusion.

La taille unitaire du bolus peut être de 20 à 40  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  (en moyenne 25  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ) avec un intervalle réfractaire de 5 à 7 minutes. L'importance de la dose de charge administrée en SSPI dépend de la nature de l'analgésie peropératoire. Après une dose de charge de 0,1  $\text{mg.kg}^{-1}$ , des bolus de 50  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  sont injectés toutes les 5 minutes jusqu'au contrôle de la douleur ou apparition d'une sédation.

L'association à un débit de base est controversée chez l'adulte, avec une majoration du risque de dépression respiratoire. Dès le début de l'utilisation pédiatrique de cette technique, de multiples travaux ont tenté d'établir son intérêt chez l'enfant. Les conclusions des auteurs varient avec l'âge des enfants et l'intensité de la douleur postopératoire. Certains n'y sont pas favorables en raison de l'augmentation de la consommation de morphine, sans bénéfice sur la qualité de l'analgésie et une augmentation de l'incidence des effets indésirables. A l'inverse, d'autres auteurs prônent un débit continu du fait de l'amélioration de la qualité du sommeil nocturne. Après appendicectomie, un débit continu de 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  majore l'incidence des effets indésirables (NVPO, sédation, épisodes hypoxémiques) sans améliorer la qualité de l'analgésie [209]. Un débit de 10  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  majore également la consommation de morphine. En revanche, 4  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  améliorent la qualité du sommeil nocturne sans majorer les effets indésirables [210]. Après chirurgie des membres inférieurs, un débit nocturne de 15  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , ne modifie pas les scores de douleur, la consommation de morphine ou la sédation mais les épisodes de désaturation sont plus fréquents [211]. En fait, il est probable que l'association d'un débit continu trouve d'autant plus sa place que l'intensité de la douleur postopératoire est élevée et l'enfant jeune. Une étude randomisée chez 47 enfants de 5 à 17 ans rapporte une consommation de morphine plus élevée si elle est auto-administrée avec un fond continu (bolus 15  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , intervalle réfractaire 10 min, 15  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) plutôt qu'administrée uniquement de façon continue (40  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) [212]. En pratique, un fond continu est souvent prescrit en seconde intention en cas d'échec de la technique classique, en accentuant la surveillance respiratoire.

La « dose cumulée maximale des 4 heures » doit en principe tenir compte du débit continu et des bolus autorisés. En cas d'analgésie inefficace, il faut s'assurer que l'enfant a bien compris le fonctionnement de la PCA et dans le contraire passer au débit continu. Si l'enfant n'est pas soulagé après avoir appuyé sur le déclencheur, le plus souvent la taille du bolus est trop faible et doit être augmentée par palier de 50%. Il faut également vérifier que la période réfractaire n'est pas trop longue. Une analgésie inefficace en dépit d'une consommation élevée, doit systématiquement faire rechercher une complication (rétention urinaire, extravasation sous-cutanée de la perfusion, syndrome de loge etc...).

Les principales causes de dépression respiratoire sont l'erreur de programmation ou de préparation et la potentialisation par les effets sédatifs d'un autre médicament co-administré. Toute association médicamenteuse est soumise à l'avis du médecin responsable, disponible à tout moment, en cas d'urgence ou de défaillance de la pompe et qui doit visiter l'enfant au moins une fois par jour. A cette occasion, le nombre de demandes satisfaites et non satisfaites est noté. Aucun prolongateur ou robinet ne doit s'interposer entre le cathéter et la valve anti-reflux. Un débit régulier de perfusion doit être assuré dans l'accès veineux réservé à la PCA.

- IV. continue

Lorsque la voie digestive n'est pas utilisable et que l'âge ou un handicap exclut l'usage d'une PCA, la seule possibilité reste l'administration iv. continue, largement employée après chirurgie majeure ou brûlure étendue. Comme pour la PCA, la perfusion continue doit être précédée d'une dose de charge en salle de réveil. Une posologie initiale de 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  (soit 0,5  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) peut être proposée. La très grande variabilité individuelle des besoins analgésiques rend impérative la surveillance de la qualité de l'analgésie pour adapter le débit de morphine au comportement de l'enfant. En cas d'analgésie insuffisante, toute augmentation de débit doit être associée à un ou plusieurs bolus permettant le contrôle de la douleur. Puis le débit est majoré de 30 à 50%. Ceci afin d'éviter des augmentations successives et rapprochées de débit qui conduiraient à un surdosage une fois atteint l'état d'équilibre. De la même façon, en cas de surdosage, il est nécessaire non seulement d'abaisser le débit de perfusion, mais également de l'interrompre momentanément jusqu'à disparition des signes

de surdosage. Le principal facteur influençant les besoins morphiniques postopératoires est l'âge. En dessous de 3 mois, la posologie initiale de  $10 \mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  a été proposée [213] mais dans une étude incluant 97 enfants stratifiés selon l'âge, seuls les nouveau-nés nécessitent des doses plus faibles [214].

- Voie orale

Malgré l'absence de littérature récente de qualité en postopératoire, la voie orale (sirop, ampoule buvable etc, ...) est une excellente alternative à la voie veineuse, dès qu'elle est disponible. La biodisponibilité de la morphine orale est faible : de l'ordre de 25 à 30%. En relais de la voie iv., la dose orale quotidienne est habituellement au moins le triple de celle de la dose iv. continue, en raison d'une faible biodisponibilité digestive et d'un premier passage hépatique important. Pour tenir compte de la demi-vie d'élimination de la morphine, elle est au mieux fractionnée en 6 doses de morphine à libération immédiate.

En cas de douleur intense, en l'absence de voie veineuse ou d'habitude de la morphine iv, ou de difficultés d'abord veineux ou de surveillance, il est possible d'utiliser d'emblée la voie orale sous surveillance de la fréquence respiratoire et de la sédation. La dose de charge est de 0,4 à 0,5  $\text{mg}.\text{kg}^{-1}$  sans dépasser 20 mg. Des doses complémentaires de 0,2  $\text{mg}.\text{kg}^{-1}$  toutes les 30 minutes sont possibles sans dépasser 3 prises, jusqu'à obtention d'une analgésie correcte, sauf si sédation excessive. AINS et paracétamol doivent toujours être associés. Si l'enfant est soulagé, le traitement est poursuivi par voie orale. La dose quotidienne est généralement de 1 à 2  $\text{mg}.\text{kg}^{-1}$  par jour. En cas d'échec, il est nécessaire de passer à la voie iv.

La morphine à libération immédiate (LI) se présente sous la forme de :

- . comprimés sécables de 10 mg, 20 mg ou de gélules de 5 mg, 10 mg, 20 mg,
- . sirop dosé à 5  $\text{mg}.\text{mL}^{-1}$  : une graduation (0,1 ml) correspond à 0,5 mg. La graduation des pipettes débute à 2,5 mg,
- . solution buvable à 2  $\text{mg}.\text{ml}^{-1}$  en flacon de 100 ml avec mesurette graduée de 5 ml,
- . solution buvable à 20  $\text{mg}.\text{ml}^{-1}$  en flacon compte-gouttes de 20 ml (1 goutte = 1,25 mg de morphine),
- . solution buvable de 5 ml contenant 10, 30 ou 100 mg de morphine LI.

Les formes galéniques à libération prolongée (LP) nécessitent une imprégnation préalable. Au bout de 24 heures, lorsque l'équilibre antalgique est satisfaisant, la dose totale quotidienne de morphine à libération immédiate est répartie en deux administrations de morphine LP. Les plus petites préparations disponibles contiennent 10 mg de morphine. Toute prescription de morphine LP doit être accompagnée d'interdoses à libération immédiate en cas de douleur, correspondant à 10-20 % de la dose de morphine-retard. Le délai minimum entre deux interdoses est de 60 min. La morphine LP est disponible sous forme de gélules ou de comprimés à 10, 30, 60, 100, 200 mg. L'efficacité débute seulement 2 à 4 heures après la prise et dure environ 12 heures.

### 1.3.8.3. *Autres voies d'administration de la morphine*

- Voie sous-cutanée

Ce mode d'administration n'est pas approprié car douloureux. Il ne met pas à l'abri d'une dépression respiratoire contemporaine du pic de résorption plasmatique, lequel survient avec retardement quand l'infirmière n'est plus dans la chambre. Un cas de dépression respiratoire a d'ailleurs été rapporté chez un nouveau-né déshydraté, au moment de la normalisation de la perfusion capillaire cutanée par la restauration de sa volémie [215].

- Voie sublinguale

La voie sublinguale ( $0,1 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$ ) évaluée au cours de l'amygdalectomie, conduirait à la même qualité d'analgésie que la voie iv. [216]. Des études pharmacocinétiques complémentaires sont nécessaires avant de préconiser cette voie, qui possède l'avantage de court-circuiter la circulation hépatique.

- Voie intravésicale

L'instillation continue vésicale a été proposée pour l'analgésie après réimplantation urétérale [217]. Un travail mené versus placebo par l'équipe de Robert Debré ne met pas en évidence de bénéfice à l'instillation de  $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  [218].

#### 1.3.8.4. Effets indésirables

- Nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire, prurit

Les nausées-vomissements constituent les effets indésirables les plus fréquents et leur incidence peut dépasser 40%, quelle que soit la voie d'administration [219]. Par voie iv. continue, l'incidence des rétentions urinaires et du prurit est de l'ordre de 13% [219]. Son effet sur le transit est secondaire à la diminution de la motilité sur les fibres musculaires lisses.

Le traitement des effets indésirables repose sur l'administration de naloxone par voie iv. continue. L'administration continue de faibles doses de naloxone ( $6 \mu\text{g.kg}^{-1}$  par jour) diminue l'incidence des effets indésirables (nausées, prurit) chez le grand enfant sans majorer les scores de douleur et la consommation de morphine auto-administrée [220]. La nalbuphine ( $0,2 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) a été proposée à visée préventive. Cependant, dans une étude randomisée versus placebo, un bolus de  $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$  s'avère inefficace pour traiter un prurit chez des enfants de 7 à 19 ans [221]. La rétention d'urine peut être résolue par un bolus de naloxone ( $0,5$  ou  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ).

Comme chez l'adulte, il est possible de prescrire  $2,5 \text{mg}$  de dropéridol pour  $50 \text{mg}$  de morphine administrée en PCA, pour la prévention des NVPO (soit  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de dropéridol pour un bolus de  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  de morphine). Cependant, Munro ne met pas en évidence de bénéfice à l'association de dropéridol et de morphine, chez l'enfant de 5 à 13 ans, ce qui peut être expliqué par des doses unitaires trop faibles [222].

Deux cas de réactions extrapyramidales sont décrits chez des fillettes de 8 et 10 ans avec des doses plus élevées (respectivement  $6$  et  $3,3 \mu\text{g.kg}^{-1}$  par bolus, soit  $140$  et  $170 \mu\text{g.kg}^{-1}$  à l'apparition des symptômes) [223]. De surcroît, les enfants avaient reçu du métoclopramide. Il est donc recommandé de ne pas excéder des bolus de  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  et une dose cumulée de  $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . L'association au métoclopramide doit être évitée.

La constipation, constante après 48 heures de traitement par la morphine, est prévenue par l'administration systématique de laxatif.

- Dépression respiratoire

L'âge affecte la clairance d'élimination de la morphine mais les effets ventilatoires sont identiques pour des concentrations plasmatiques équivalentes. Des concentrations de morphine  $< 20 \text{ng.ml}^{-1}$  seraient associées à un risque faible d'hypercapnie ( $> 55 \text{mmHg}$ ) et permettraient de conserver une pente de réponse au  $\text{CO}_2 > 10 \text{ml.min}^{-1}.\text{mmHg/ETCO}_2.\text{kg}^{-1}$  [224]. Chez les jeunes enfants porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, les doses nécessaires de morphine sont liées à la fois à l'âge et à la sévérité des épisodes hypoxémiques préopératoires [225].

Dans un service spécialisé en chirurgie infantile, il n'est pas envisageable de placer systématiquement en Unité de Surveillance Continue (USC), tous les enfants bénéficiant de l'administration iv. de morphine du fait du nombre limité de places, sans restreindre considérablement les indications de ce type d'analgésie. L'administration iv. de morphine est possible en secteur d'hospitalisation, mais exclusivement si une surveillance adaptée peut y être pratiquée. En dessous de 6 mois, l'hospitalisation systématique en USC, est fortement recommandée en raison d'un risque plus élevé de dépression respiratoire. Celle-ci est toujours associée à une somnolence excessive, s'installant suffisamment pour qu'elle puisse être dépistée par une surveillance adaptée. La valeur d'une fréquence respiratoire isolée est limitée. La détection d'un surdosage repose avant tout sur la surveillance régulière par une infirmière avertie du risque, de la fréquence respiratoire mais aussi de la sédation avant toute stimulation. Chez le petit enfant, la durée du sommeil est importante et les siestes rendent difficile l'appréciation du caractère physiologique d'une sédation. C'est probablement pour cette raison que la surveillance par oxymétrie transcutanée est plus souvent mise en oeuvre que

chez l'adulte, bien qu'elle ne remplace en aucun cas la surveillance clinique. Une oxygénation normale peut coexister avec une hypoventilation alvéolaire. Outre la nécessité d'un matériel spécifique, son inconvénient majeur est une fausse alerte dès que le capteur se déplace. Elle a le mérite d'être continue et munie d'une alarme audible du poste infirmier.

La fréquence de la surveillance clinique est difficile à définir. Une surveillance horaire est idéale, mais alourdit considérablement la charge de travail : au minimum elle est réalisée toutes les 2 heures. Un protocole écrit standardisé (comportant la dose de naloxone et la fréquence respiratoire inférieure limite déterminée en fonction de l'âge) est disponible dans la chambre de l'enfant, de même que le dispositif d'oxygénation et la naloxone. La fréquence respiratoire doit rester  $>$  à 20/min pour un nouveau-né,  $>$  15 entre 1 et 5 ans,  $>$  10 après 5 ans.

En cas de ralentissement de la fréquence respiratoire ou de sédation excessive, l'infirmière arrête l'administration de morphine et prévient le médecin responsable. En cas de bradypnée, de cyanose, et/ou de chute de la langue, et/ou d'enfant non réveillable, l'infirmière doit de plus stimuler l'enfant, l'oxygéner et injecter la dose iv. de naloxone ( $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) prévue par le protocole tout en faisant prévenir le médecin.

La voie orale n'impose pas de surveillance particulière. Quant à l'analgésie auto-contrôlée, étant donnée la tranche d'âge concernée, les modalités de surveillance ne diffèrent pas de celles préconisées chez l'adulte (conférence de consensus sur la douleur).

- Utilisation de petites doses de kétamine pour une épargne morphinique

Des données récentes sur l'action inhibitrice non compétitive de très faibles doses de kétamine sur les récepteurs NMDA postsynaptiques au glutamate ont réactualisé l'utilisation de la kétamine pour la prise en charge de la douleur postopératoire. La localisation de ces récepteurs est diffuse au niveau du système nerveux central, y compris au niveau médullaire. Ils sont impliqués dans les états d'hyperalgésie et leur antagonisme prévient ou retarde la tolérance morphinique. Deux méta-analyses montrent un effet favorable de l'administration péri-opératoire de faibles doses de kétamine pour optimiser l'analgésie postopératoire chez l'adulte [226,227]. Cet effet se traduit selon les auteurs par une diminution de la consommation auto-contrôlée de morphine, une réduction des scores de douleur, de l'incidence des effets indésirables de la morphine et de la zone d'hyperalgésie secondaire péri-cicatricielle.

La kétamine est utilisée comme agent anesthésique chez l'enfant depuis plus de 30 ans. Néanmoins, les données pédiatriques sur l'effet de doses infra-anesthésiques sont encore peu nombreuses et contradictoires.

Trois essais analysent les effets d'un bolus de 100 [228], 150 [229] ou  $500 \mu\text{g.kg}^{-1}$  [230] avant une amygdalotomie. Les scores de douleur et la consommation d'antalgiques sont réduits seulement dans deux études [230,228].

Aspinal (2001) [231] et Marcus (2000) [232] comparent l'efficacité d'un bolus unique  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de kétamine et  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine injectée après l'induction et concluent à une analgésie équivalente. Aucun de ces investigateurs n'utilise de morphiniques pendant l'intervention.

Une autre étude évalue l'influence d'un bolus de  $500 \mu\text{g.kg}^{-1}$  bolus suivi ou non par une perfusion continue postopératoire ( $5,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) pour appendicectomie chez des enfants de plus de 7 ans [233] : les effets psychomimétiques (hallucinations) sont plus fréquents dans le groupe qui reçoit une perfusion continue de kétamine, sans bénéfice sur la consommation auto-contrôlée de morphine.

La S-kétamine (bolus de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  suivi par une perfusion  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  jusqu'à la fermeture chirurgicale diminue les scores de douleur de la première heure postopératoire et retarde la demande de la première dose de morphine après chirurgie urologique majeure [234]. Cependant, ce résultat pourrait davantage refléter une sédation résiduelle (dose totale  $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) qu'un effet anti-hyperalgésique réel.

## Recommandations Antalgiques utilisés en postopératoire

- Paracétamol

Dès que la voie orale est utilisable, il n'y a pas lieu d'utiliser la voie iv. La voie rectale ne doit plus être utilisée compte tenu de sa biodisponibilité faible et imprévisible (Grade A).

Compte tenu du long délai d'action maximal, l'administration doit être systématique, anticipée et non "à la demande" (Grade C).

- AINS

Les AINS réduisent la consommation de morphine et donc, l'incidence de ses effets indésirables. L'épargne morphinique est le plus souvent supérieure à celle obtenue avec le paracétamol.

Pour des douleurs de moyenne à forte intensité, l'association AINS-paracétamol est recommandée dans le cadre d'une stratégie analgésique multimodale. Le kétoprofène est efficace dans de nombreux types de chirurgie (Grade A) et peut probablement être utilisé hors-AMM dès l'âge de 1 an (Grade C).

La toxicité rénale est rare, néanmoins, toute prescription doit être précédée de la correction des états de déshydratation et d'hypovolémie. Le risque d'ulcérations gastriques est modéré si le traitement est court. L'acide niflumique par voie rectale n'est pas recommandé du fait d'une très faible biodisponibilité. Le diclofénac rectal est préféré en raison d'un profil pharmacocinétique plus favorable (Grade C).

L'utilisation d'AINS n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle.

- Codéine

Un polymorphisme génétique peut diminuer l'efficacité de la codéine chez une proportion significative d'enfants. Il est recommandé de l'associer au paracétamol ou à l'ibuprofène (Grade B).

- Nalbuphine

La nalbuphine peut être administrée en iv. discontinue ou continue sans surveillance respiratoire particulière (Grade B). La voie rectale est une alternative possible en l'absence d'accès veineux mais est associée à une biodisponibilité très variable (Grade C).

L'effet plafond en limite l'efficacité et elle est insuffisante après chirurgie majeure (Grade C).

- Tramadol

La place du tramadol n'est pas encore clairement définie mais pourrait s'avérer une alternative intéressante aux AINS et à la morphine. Son intérêt réside dans sa forme galénique orale (Grade C). Son efficacité connaît une variabilité influencée par un polymorphisme génétique.

- Morphine

En l'absence d'ALR, le recours à la morphine est recommandé (Grade A) après chirurgie associée à une douleur postopératoire intense.

L'administration iv. est toujours précédée d'une titration en salle de réveil (Grade C). Dès qu'elle est possible, la voie orale est une excellente alternative à la voie iv. ; elle n'impose pas de surveillance respiratoire supplémentaire (Grade B). La voie sous-cutanée, douloureuse, n'a pas sa place en pédiatrie (Grade C).

Dès que le niveau de compréhension le permet, l'analgésie auto-contrôlée est la technique de choix. Les modalités d'administration et de surveillance sont identiques à celles de l'adulte (Grade C). Il est préférable que la surveillance des enfants de moins de 6 mois soit conduite en unité de surveillance continue (Grade C).

L'administration iv. continue est utilisable en secteur d'hospitalisation, à condition que des procédures écrites établissent les modalités d'administration, de surveillance et la conduite à tenir en cas de surdosage suspecté ou avéré.

Les effets indésirables peuvent être traités par de faibles doses de naloxone (Grade B).

## 1.4. INDICATIONS CHIRURGICALES

### 1.4.1. Chirurgie ORL

#### 1.4.1.1. Amygdalectomie

L'amygdalectomie a fait récemment l'objet d'une conférence d'experts [235]. Elle est associée à des douleurs prolongées comportant des paroxysmes déclenchés par la phonation et la déglutition sur un fond douloureux permanent. L'ensemble de ces phénomènes peut durer 10 jours avec une intensité maximale de 3 à 4 jours. Le score de douleur côté à l'aide d'une échelle visuelle analogique, atteint 65 au cours des 24 premières heures, 50 au 4<sup>ème</sup> jour postopératoire et reste  $\geq 30$  jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour [236]. Le traitement mis en œuvre s'avère souvent insuffisant, en particulier après le retour à domicile [237,238]. Une stratégie efficace repose sur une analgésie multimodale systématique prolongée. Des instructions précises et claires doivent accompagner la remise de la prescription aux parents [239].

- Paracétamol

Associé à d'autres antalgiques systémiques, le paracétamol autorise une épargne morphinique d'environ 30% avec une réduction des effets indésirables [240,241,242].

En revanche, en monothérapie, le paracétamol s'avère insuffisant pour traiter la douleur après amygdalectomie [243]. L'administration de paracétamol en prémédication ou à l'induction avant incision n'a pas montré sa supériorité par rapport aux AINS [241]. L'injection d'un bolus préopératoire de  $100 \text{ mg.kg}^{-1}$  n'assure pas une analgésie supérieure à  $40 \text{ mg.kg}^{-1}$  et entraîne une incidence plus élevée de NVPO [244].

- AINS

Les AINS non sélectifs ont largement prouvé leur efficacité analgésique après amygdalectomie. Les AINS seuls ou en association avec le paracétamol procurent une analgésie supérieure au paracétamol seul, comparable à celle de la morphine avec une diminution importante de la fréquence des NVPO [245,246,247,248,249]. Il n'y a pas de bénéfice à une administration précoce à l'induction ou préopératoire [250,251]. Une enquête postale réalisée en 2007 auprès des anesthésistes pédiatriques de Grande-Bretagne, avec un taux de réponse de 80%, montre que 57% d'entre eux utilisent les AINS pour assurer l'analgésie après amygdalectomie [252].

L'exagération potentielle du saignement per ou postopératoire lié aux effets des AINS sur les fonctions plaquettaires fait l'objet d'un débat dans la littérature. C'est en effet, une chirurgie potentiellement hémorragique avec une incidence de reprise chirurgicale au cours des 28 premiers jours de 2,5 % chez les moins de 5 ans.

En 2003, 3 méta-analyses reprennent avec des critères de sélection différents, des études publiées entre 1966 et 2001 comportant une majorité d'enfants [253,254,255]. Seule, la première prend en compte les AINS administrés en pré, per et postopératoire. Les deux autres analysent uniquement les effets des AINS donnés en postopératoire.

La méta-analyse de Moiniche [253] inclut 25 études randomisées et 1853 patients dont 970 ont reçu un AINS. Sur les 4 critères de jugement (volume du saignement peropératoire, saignement postopératoire, réadmission pour saignement, reprise chirurgicale pour saignement), une majoration du risque n'est retrouvée que pour le dernier critère, surtout si l'anti-inflammatoire est donné dans la

période postopératoire, avec un odd ratio de 2,33 (1,12 – 4,83). Les données disponibles sont insuffisantes pour une analyse en sous-groupe en fonction de la voie d'administration et pour dissocier les résultats obtenus chez les enfants. Toutes les études à l'exception d'une seule rapportent une amélioration significative de la qualité de l'analgésie. Dans les études comparatives avec un morphinique, l'AINS réduit le risque relatif de NVPO avec un nombre de patients à traiter de 9.

La seconde méta-analyse [255], porte sur 7 essais randomisés en double-aveugle, totalisant 505 patients dont 71% ont moins de 16 ans. L'incidence de réinterventions à visée hémostatique est nettement majorée : 4,2 versus 0,8 % avec un odd ratio de 3,8. Ses conclusions ont été vigoureusement contestées par des auteurs soulignant l'absence de prise en compte de la qualité de l'hémostase chirurgicale, l'intérêt potentiel des anti-Cox2 et l'impact favorable des AINS sur l'incidence des NVPO [256].

Dans la troisième méta-analyse [254], 7 essais incluent 1368 adultes et enfants traités par aspirine (n = 1083), diclofénac ou ibuprofène (n = 285). Seuls, deux sont conduits en double-aveugle. L'utilisation d'aspirine est associée à une augmentation significative du risque hémorragique. En revanche, il n'y a pas de majoration du saignement per et postopératoire. Les AINS sont équianalgésiques avec les opioïdes et permettent une diminution des NVPO.

Une méta-analyse de la Cochrane a revu 13 essais randomisés chez 955 enfants âgés de moins de 16 ans et conclut que les AINS n'augmentent ni le risque périopératoire ni celui de reprise chirurgicale. Les AINS réduisent l'incidence des nausées-vomissements avec un odd ratio de 0,40 (0,23 – 0,72) [257].

- Coxib

Quelques études portent sur les anti-COX2. L'efficacité est inconstante [258]. Dans un travail randomisé versus placebo chez 80 enfants de 3 à 11 ans, le rofécoxib ( $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) réduit l'incidence des NVPO après amygdalectomie [259]. L'effet analgésique est supérieur à celui du paracétamol [260]. En revanche, une autre étude ne met pas en évidence d'effet analgésique synergique avec le paracétamol dans cette indication, alors que l'ibuprofène réduit la proportion d'enfants nécessitant un analgésique supplémentaire [261].

- Codéine

La codéine est proposée pour assurer le relais du traitement morphinique à domicile [262,263], bien que les données issues de la littérature soient restreintes et discordantes. Elle est inefficace en monothérapie [264,265]. Le suivi d'une cohorte de 89 enfants recevant l'association paracétamol – codéine jusqu'au 4<sup>ème</sup> jour postopératoire conclut à une analgésie satisfaisante [262]. En revanche, une étude randomisée en double aveugle comparant paracétamol versus association paracétamol – codéine chez 51 enfants de 3 à 12 ans rapporte des résultats comparables. Cependant, le paracétamol était administré à une dose plus faible dans le groupe traité par codéine ( $9,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  versus  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  par prise) [266].

- Nalbuphine

La nalbuphine iv. peut être une alternative à la morphine en secteur d'hospitalisation. Une analgésie équivalente est observée avec  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de nalbuphine et  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine [267]. La nalbuphine est au moins aussi sédative que la morphine ce qui justifie une grande prudence en cas de syndrome obstructif. Chez 90 enfants de 2 à 12 ans, souffrant de SAOS, l'incidence des épisodes de désaturation ou d'hypercapnie chez les enfants traités par péthidine ou nalbuphine est comparable mais la dose unitaire de nalbuphine n'est que de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  [268].

- Tramadol

L'efficacité du tramadol iv. (bolus de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  puis  $1 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 6 \text{ h}^{-1}$ ) pendant les 6 premières heures postopératoires n'est pas différente de celle du placebo alors que le kétoprofène (bolus de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  puis  $2 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 6 \text{ h}^{-1}$ ) réduit la consommation de morphine auto-administrée, au prix d'une perte



sanguine peropératoire supérieure [269]. Cependant, plusieurs auteurs observent une analgésie équivalente entre 1 à 2 mg.kg<sup>-1</sup> de tramadol et 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de morphine [270,271,272,273].

L'incidence plus faible de NVPO [274], l'absence de dépression respiratoire ou de retard de réveil aux doses thérapeutiques, en fait une alternative intéressante, notamment en chirurgie ambulatoire [271,275].

L'action de la forme orale sur la douleur après amygdalectomie chez l'enfant est peu évaluée. Son efficacité serait identique à celle du diclofénac mais au prix d'une incidence plus élevée de vomissements [276].

- Morphine

La majoration du risque obstructif par la morphine n'est pas confirmée par tous les auteurs [277,278,279]. Une surveillance adaptée s'impose néanmoins pendant les six heures suivant la dernière injection. En cas de syndrome obstructif sévère, la fréquence élevée des événements respiratoires indésirables, quelle que soit la consommation de morphine, conduit à instaurer une surveillance continue pendant la première nuit postopératoire. La morphine induit une incidence élevée de NVPO, de l'ordre de 20 à 75% [277,280]. La voie iv. est la plus largement utilisée, bien que certaines équipes aient décrit une biodisponibilité équivalente par voie IM ou sublinguale [281,216].

- Kétamine

Certains auteurs décrivent une diminution des scores de douleur et une épargne morphinique significative après une dose unique de kétamine à l'induction de 0,1 à 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine (voie iv. ou IM) [282,283,284,285,286]. Aspinall [282] et Marcus [284] en font même une alternative pour l'analgésie peropératoire de l'amygdalectomie chez l'enfant, et ne trouvent pas de différence significative versus 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de morphine. D'autres équipes ne trouvent pas d'intérêt en termes d'analgésie et de consommation de morphiniques, à l'injection d'un bolus de kétamine, qu'il soit suivi ou non d'une perfusion continue [280,287,288,289].

- Dexaméthasone

Les corticoïdes limitent la réaction inflammatoire et l'œdème local et favorisent une reprise alimentaire précoce [290,291,292,293].

Deux études randomisées en double-aveugle concluent à l'efficacité sur la douleur et les vomissements d'une dose unique peropératoire de dexaméthasone (0,5 et 1 mg.kg<sup>-1</sup>, dose maximale 8 à 10 mg) avec une reprise plus précoce de l'alimentation orale [290,294,295].

D'autres études ne retrouvent que l'effet anti-émétique et la reprise alimentaire plus précoce [291,293]. Deux méta-analyses confirment la diminution de l'incidence des NVPO mais ne retiennent pas l'effet sur la douleur par insuffisance de données [296,297]. Les doses proposées varient de 0,15 à 1 mg.kg<sup>-1</sup> (doses maximales entre 8 et 25 mg). Entre 0,625 et 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, il n'y a pas d'effet dose sur l'incidence des NVPO, la consommation d'antalgiques ou les scores de douleur [298].

En revanche, une étude récente comparant versus placebo, trois doses de dexaméthasone (0,05, 0,15 et 0,5 mg/kg) chez 215 enfants recevant par ailleurs codéine et ibuprofène pour assurer l'analgésie postopératoire, a été interrompu en raison de l'incidence plus élevée d'effets indésirables après administration de dexaméthasone (respectivement 11%, 4% et 24% pour 0,05, 0,15 et 0,5 mg/kg *versus* 4% pour le placebo). Ces résultats jettent un doute sur la sécurité associée à l'administration de doses élevées de dexaméthasone [299].

- Anesthésie locale

L'infiltration peropératoire des loges amygdaliennes avec un anesthésique local est proposée par plusieurs auteurs. Une solution adrénalinée réduit le saignement peropératoire et facilite la dissection [300]. La courte durée de l'analgésie postopératoire en limite son intérêt [301,302,300, 303,304,305,306,307,308] quel que soit le moment de l'infiltration par rapport à la chirurgie [302].

L'association de clonidine allongerait de façon importante la durée de l'analgésie mais la tolérance n'a pas été analysée [309].

Les concentrations plasmatiques d'anesthésique local ne sont pas négligeables [310] et des effets indésirables graves sont rapportés : infiltration accidentelle du nerf récurrent ou du nerf grand hypoglosse, responsables de troubles de la déglutition [311,312], injection intravasculaire responsable d'une ischémie du tronc cérébral et d'un abcès cervical profond [313,314].

L'application postopératoire d'EMLA sur les loges amygdaliennes réduit les scores de douleur durant les 9 premières heures postopératoires dans une étude conduite versus placebo. Les concentrations plasmatiques d'anesthésiques locaux n'ont pas été étudiées [315].

L'application d'une compresse imbibée de bupivacaïne pendant 5 minutes [316] ou de ropivacaïne [317] et des gargarismes d'hydrogène peroxydé [318] ont également été proposés ainsi que l'infiltration de kétamine [319,320] ou de triamcinolone [321]. La qualité de la méthodologie de l'ensemble de ces études et l'insuffisance des données ne permettent pas de recommander ces techniques.

### **Recommandations Amygdalectomie**

Les douleurs associées à l'amygdalectomie sont intenses et prolongées. La morphine doit être utilisée en salle de réveil (Grade C).

Après le retour au domicile, paracétamol et médicaments de palier 2 doivent être administrés systématiquement pendant plusieurs jours (Grade B). Des instructions précises et claires doivent accompagner la remise de cette prescription aux parents (Grade C).

La prescription de tramadol doit tenir compte du risque élevé de nausées et vomissements (Grade C).

Bien que les AINS aient une efficacité plus importante que les opioïdes faibles et soient associés à une incidence plus faible de nausées et de vomissements, la suspicion d'une majoration du risque hémorragique conduit à ne pas recommander leur prescription (Grade C).

La dexaméthasone a fait la preuve de son efficacité pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires (Grade A) mais son effet sur la douleur est plus incertain.

#### *1.4.1.2. Adénoïdectomie*

L'infiltration pharyngée à l'aide de mépivacaïne n'améliore pas l'analgésie postopératoire [322].

#### *1.4.1.3. Myringotomie*

L'instillation auriculaire de lidocaïne procure une analgésie comparable à celle du paracétamol oral [323].

### **1.4.2. Chirurgie maxillo-faciale**

#### *1.4.2.1. Extraction dentaire*

Les études explorant le bénéfice éventuel de l'infiltration préopératoire par un anesthésique local s'intéressent surtout à la qualité de l'analgésie obtenue en période postopératoire immédiate. Dans un essai randomisé mené chez des enfants de moins de 12 ans, l'infiltration préopératoire de lidocaïne ne modifie pas les scores de douleur pendant les 24 premières heures suivant la chirurgie intrabuccale [324].

#### 1.4.2.2. Fente palatine

Le bloc infra-orbitaire, facile à réaliser, est une piste intéressante pour assurer l'analgésie après cure de fentes labiales, avec un taux de succès élevé [325,326]. Par contre, il est insuffisant pour assurer l'analgésie quand la partie postérieure du palais osseux est concernée et après pharyngoplastie. Le bloc maxillaire par voie sus-zygomatique est alors plus efficace. Pour les formes complètes de fentes labio-palatines, l'association des deux types de bloc est intéressante.

#### 1.4.3. Chirurgie du strabisme

Les anti-inflammatoires sont largement utilisés pour assurer l'analgésie après la chirurgie du strabisme [327,328]. Administré après l'induction, le diclofénac rectal ( $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) exerce une efficacité comparable à un bolus de  $50 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  de morphine avec une incidence très inférieure de NVPO [329]. L'injection sous-ténonienne de lidocaïne réduit les scores de douleur des 4 premières heures sans diminuer les consommations d'antalgiques systémiques [330].

#### 1.4.4. Chirurgie urologique

##### 1.4.4.1. Pathologie du canal péritonéo-vaginal

Plusieurs techniques d'anesthésie locorégionale ont été proposées. Elles ont en commun d'améliorer la qualité de l'analgésie, de réduire la consommation d'antalgiques systémiques et de favoriser une sortie précoce [331]. La pratique d'une anesthésie locorégionale (ALR) est associée à une incidence plus faible de NVPO que l'analgésie systémique utilisant du tramadol [332]. Les techniques les moins invasives, comme les blocs ilio-inguinal et hypogastrique [333] ou l'infiltration [334,335] doivent être privilégiées.

Après une cure de hernie inguinale unilatérale, l'infiltration cutanée à l'aide de ropivacaïne diminue la réponse hormonale au stress et l'intensité de la douleur postopératoire [336]. Lorsque l'infiltration est réalisée avec la bupivacaïne 0,5% ( $0,2 \text{ ml.kg}^{-1}$ ), l'analgésie postopératoire est de qualité équivalente à celle d'une analgésie caudale [334]. L'infiltration de la plaie opératoire par le tramadol exerce aussi une action antalgique sans les effets indésirables de l'administration systémique [110].

Dès 1980, Shandling souligne à partir d'une série de 80 enfants, l'intérêt du bloc ilio-inguinal ilio-hypogastrique, qui est une excellente alternative à l'anesthésie caudale [337]. La ropivacaïne 0,5% ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) induit une analgésie efficace durant les 6 premières heures postopératoires sans effet indésirable majeur avec des taux de ropivacaïne libre inférieurs aux taux toxiques [338]. Un bloc fémoral par diffusion de l'anesthésique local est un événement sans gravité (2% des cas), dont on doit avertir les parents, avec pour seule conséquence, le retard éventuel de sortie de la structure ambulatoire classique. Un volume important favorise sa survenue.

La cure simple de hernie peut être traitée à domicile par du paracétamol. L'orchidopexie plus douloureuse, justifie l'association à un AINS ou à morphinique par voie orale [339].

##### 1.4.4.2. Circoncision

Plusieurs techniques d'anesthésie locorégionale ont été proposées pour assurer la prise en charge de la douleur après circoncision. Peu d'études comparent l'efficacité de ces différentes techniques entre-elles ou avec une analgésie systémique. La puissance des essais est habituellement faible. Une méta-analyse de 7 essais incluant 374 patients conclut que la pratique d'une anesthésie caudale réduit l'incidence des nausées et vomissements postopératoires et les besoins antalgiques pendant la période postopératoire immédiate par rapport à une analgésie systémique [340].

La qualité de l'analgésie est équivalente après anesthésie caudale ou bloc pénien [341,342]. L'application de crème EMLA est proposée en alternative au bloc pénien ; néanmoins, la durée de l'analgésie est plus courte [343]. Aussi, le rapport bénéfice-risque de ces deux techniques conduit à privilégier la pratique d'un bloc pénien. L'association du bloc dorsal et d'un « ring block » serait plus efficace que chacune des deux techniques isolément [344]. Les complications du bloc pénien sont

exceptionnelles si on évite soigneusement les solutions adrénalinées [345]. Du fait de ses effets vasoconstricteurs, la ropivacaïne à forte concentration a été accusée d'être à l'origine d'une ischémie transitoire [346].

#### 1.4.4.3. *Hyospade*

En chirurgie urologique ambulatoire, une dose unique d'ibuprofène ( $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) en prémédication n'améliore pas la qualité de l'analgésie postopératoire [347].

#### 1.4.4.4. *Reflux vésico-urétéral*

La clonidine ( $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) par voie caudale augmente de façon importante la durée du bloc sensitif et réduit la consommation de morphine pendant les 24 premières heures postopératoires [348]. L'analgésie péridurale n'améliore pas les scores de douleur, mais réduit la consommation de morphine postopératoire et l'incidence des spasmes vésicaux par rapport à l'analgésie caudale ne comportant que de la bupivacaïne [349].

L'instillation vésicale continue a été proposée pour l'analgésie après réimplantation urétérale [350]. Un travail mené versus placebo par l'équipe de Robert Debré ne met pas en évidence de bénéfice à l'instillation de  $40 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  [351].

L'absence d'effet indésirable imputable aux AINS prescrits pour l'analgésie postopératoire, est rapportée dans une série de 118 enfants [352].

### 1.4.5. Chirurgie viscérale

#### 1.4.5.1. *Sténose du pylore*

Le bloc para-ombilical est proposé pour assurer l'analgésie per et postopératoire de la cure de sténose de pylore et de hernie ombilicale [353,354]. Il s'agit d'une variante très récente, décrite par Courrèges en 1997, du bloc de la gaine des grands droits, déjà pratiqué chez l'adulte par Schleich en 1899. L'infiltration cutanée est une alternative simple [355].

#### 1.4.5.2. *Appendicectomie*

L'infiltration pariétale à l'aide de bupivacaïne 0,25% ( $0,5 \text{ ml.kg}^{-1}$ ) versus placebo ne modifie pas de façon significative la consommation de morphine postopératoire après appendicectomie [356]. Le bloc ilio-inguinal ilio-hypogastrique est proposé pour assurer l'analgésie postopératoire après appendicectomie [357]. Après chirurgie laparoscopique, l'infiltration des orifices de trocards associée au diclofénac ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  par voie rectale) exerce une analgésie équivalente à une analgésie caudale durant les 6 premières heures postopératoires [358].

### 1.4.6. Chirurgie thoracique

En chirurgie cardiaque,  $7 \text{ } \mu\text{g/kg}^{-1}$  de morphine par voie intrathécale réduit les scores de douleur et la consommation postopératoire de morphiniques pendant les 24 premières heures, sans modifier l'incidence des complications postopératoires [359]. Par voie caudale, une dose de  $70\text{-}110 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  de morphine associée à  $1 \text{ ml.kg}^{-1}$  de bupivacaïne diminue la dose de morphinique nécessaire pendant la période opératoire mais n'a pas d'effet sur l'analgésie postopératoire [360].

D'autres techniques d'ALR (analgésie péridurale, blocs intercostaux) sont proposées pour diminuer la consommation morphinique et améliorer la qualité de l'analgésie postopératoire. Le niveau de preuve des études pédiatriques reste faible [361,362]. La comparaison de l'administration autocontrôlée iv. de fentanyl avec une analgésie péridurale thoracique (bupivacaïne – fentanyl) ne met pas en évidence de bénéfice de l'analgésie péridurale après thoracoscopie pour cure de *pectus excavatum* [363].

#### 1.4.7. Chirurgie orthopédique périphérique

L'utilisation de blocs périphériques continus chez l'enfant connaît un large développement, pour assurer notamment l'analgésie après chirurgie orthopédique majeure, en milieu hospitalier comme à domicile [364].

La chirurgie de l'épaule ou du tiers supérieur du bras peut bénéficier d'un bloc interscalénique [365] ou parascalénique [366] en injection unique.

A ce jour, il n'existe dans la littérature aucune étude de mise en place de cathéters nerveux périphériques au niveau des localisations supraclaviculaires.

La chirurgie majeure des deux tiers inférieurs du bras, du coude, de l'avant-bras et de la main sont des indications électives pour l'analgésie par bloc continu. Les abords sousclaviculaires du plexus brachial (surtout axillaire) sont le plus souvent utilisés en raison de la faible morbidité [367].

Le cathétérisme périnerveux au niveau axillaire a été évalué dans la littérature avec d'excellents résultats sur les douleurs postopératoires [368,369,370].

La voie infraclaviculaire est préférable quand les territoires des nerfs axillaires et musculocutanés sont intéressés par la chirurgie [371]. Elle facilite la réalisation du bloc quand un traumatisme rend impossible l'abduction du bras et la fixation sur la peau. Après réimplantation ou greffe digitale, l'analgésie régionale améliore la qualité de la microvascularisation [372].

La chirurgie majeure de la hanche ou de la tête fémorale (triple ostéotomie de bassin, butée de repositionnement avec ostéotomie de varisation du fémur, traumatisme du bassin) est très douloureuse. Ce type de chirurgie nécessite une analgésie des trois principaux nerfs de l'articulation coxo-fémorale (fémoral, cutané latéral, obturateur) pendant les 48 premières heures postopératoires [373]. La mise en place d'un cathéter lombaire par voie postérieure atteint cet objectif avec une médiane des scores de douleur très faible et un bloc moteur mineur [373,374]. Néanmoins, même si les études disponibles ne rapportent aucun effet indésirable grave, cet abord n'est pas dénué de risque (ponction vasculaire ou d'organe, passage périurinal) [375]. Il est réservé aux praticiens expérimentés en ALR pédiatrique.

Un abord plus distal du plexus lombaire est efficace dans la chirurgie fémorale (fracture de la diaphyse fémorale, allongement de fémur) et du genou. Un bloc continu est assuré par la mise en place d'un cathéter fémoral [376] ou ilio-facial [377,378]. Les deux voies n'ont pas été comparées, cependant, l'absence de mobilisation du membre au cours de la neurostimulation conduit à privilégier la voie ilio-faciale pour un membre traumatisé. Cette technique est plus efficace que l'analgésie systémique à l'aide de morphine iv. [379].

L'analgésie autocontrôlée par l'intermédiaire d'un cathéter locorégional périphérique, utilisable dès 7 ans, réduit les doses d'anesthésique local sans altérer la qualité de l'analgésie après chirurgie majeure des membres inférieurs [380]. Cependant, même avec une technique d'administration continue de ropivacaïne 0,2% ( $0,1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ), les concentrations plasmatiques à 24 et 48 heures restent inférieures aux doses toxiques [380,381].

La combinaison d'un bloc sciatique et fémoral (bupivacaïne – clonidine) assure une meilleure analgésie que l'infiltration articulaire (bupivacaïne – clonidine – morphine) dans la chirurgie ligamentaire du genou [382].

L'analgésie postopératoire de la chirurgie de la cheville et du pied justifie un bloc sciatique continu [374,383,384]. Dans la chirurgie du pied, analgésie périurale et bloc sciatique offrent une qualité d'analgésie comparable mais l'analgésie périurale est associée à une incidence plus élevée d'effets indésirables (NVPO, rétention urinaire) [374].

#### 1.4.8. Chirurgie de la scoliose

L'administration intrathécale de morphine avant la cure de scoliose réduit la consommation de morphine postopératoire et améliore la qualité de l'analgésie. Le délai pour la première demande de

morphine auto-administrée est dose-dépendant. Des doses de 2 et 5 µg.kg<sup>-1</sup> conduisent à des scores de douleur équivalents.

En revanche, une injection de 5 µg.kg<sup>-1</sup> divise par trois le volume du saignement peropératoire sans majoration des effets indésirables [385]. Les techniques d'analgésie utilisant des cathéters périduraux ne peuvent pas être recommandées compte tenu de l'hétérogénéité des patients, des stratégies analgésiques et du nombre de patients dans les publications les proposant [386].

#### 1.4.9. Neurochirurgie

Aucune étude ne permet d'élaborer des recommandations en matière d'analgésie.

#### 1.4.10. Chirurgie ambulatoire

L'analgésie au domicile après intervention en ambulatoire est un problème d'actualité. L'éducation des parents est essentielle. Dans une étude multicentrique menée à l'aide d'un questionnaire adressé aux parents de 315 enfants de 1 à 6 ans, après chirurgie ambulatoire, 75% des parents donnent des antalgiques de façon appropriée. La plupart des parents pense que la douleur doit être prévenue. La moitié pense que le paracétamol est suffisant pour calmer la douleur postopératoire. Un tiers déclare que dans leur famille, on évite les analgésiques qui peuvent avoir des effets dangereux [387]. Ceci doit conduire à recommander aux parents l'administration systématique d'un antalgique pendant les 48 heures suivant le retour à domicile. Certaines chirurgies réalisées en ambulatoire justifient néanmoins un traitement plus prolongé (circoncision, hypospade). C'est également le cas de l'amygdalectomie.

Il s'avère également essentiel de prévenir la levée des blocs sensitifs des techniques d'ALR en injection unique, qui survient souvent après le retour à domicile [388]. Après chirurgie du canal péritonéo-vaginal ou de l'hypospade, l'administration précoce de paracétamol en relais d'une analgésie caudale optimise l'analgésie [388]. Lorsque l'analgésie postopératoire immédiate est assurée par une anesthésie caudale avec de la bupivacaïne, le délai moyen de la première demande d'antalgique de recours est de 4,8 heures. L'augmentation des doses et de la concentration n'a pas d'effet significatif sur la durée de l'analgésie [389].

Les recommandations de l'ANAES élaborées en 2000 [390] sur l'évaluation et les stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans ont porté sur la nature et la durée des traitements de première et de seconde intentions pour 8 des interventions chirurgicales les plus fréquemment pratiquées (cf tableau 1).

**Tableau 1 : Stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant (ANAES – 2000)**

Actes chirurgicaux	Traitement de 1ère intention Catégorie d'antalgique et durée	Traitement de 2ème intention (si 1ère intention insuffisante, EVA >3 pas de retour aux activités de base, après deux prises)
Amygdalectomie	Palier II – 72 h	Palier III
Adénoïdectomie	Palier I – 24 h	Nouvelle consultation
Circoncision	Palier II – 24 h et lidocaïne locale	Palier III
Orchidopexie	Palier I – 24 h	Palier II*
Hernie inguinale	Palier I – 72 h	Palier II*
Strabisme	Palier I – 24 – 48 h	Palier II*
Extraction de dent de lait	Néant	Palier I
Extraction de dents définitives, de sagesse ou germectomie	Palier I – 48 h	Palier II*

\* En cas d'utilisation de codéine, il est recommandé de l'associer à un antalgique du palier I.

## 2. PRISE EN CHARGE DES SOINS DOULOUREUX

### 2.1. INTRODUCTION – GENERALITES SUR LA SEDATION ANALGESIE

La douleur liée aux soins, aux actes ou aux explorations représente la douleur la plus fréquente rencontrée par l'enfant à l'hôpital et en médecine libérale. Régulièrement, faute de couverture antalgique efficace, l'enfant est immobilisé de force pour réaliser l'acte ou le soin douloureux [391,392,393]. Tous les ingrédients (violence, terreur, douleur) sont ainsi réunis pour créer un traumatisme psychique et générer chez certains, des comportements phobiques vis à vis des soins et des soignants. Contrairement à la plupart des pays industrialisés, la France n'a pas élaboré de recommandations concernant la sédation-analgésie lors des soins douloureux et actes en pédiatrie [394]. Actuellement, alors que nous disposons de nombreux moyens médicamenteux pour soulager la douleur, ils sont encore insuffisamment et irrégulièrement utilisés. La mise en place de telles recommandations apparaît comme une problématique majeure.

Les dernières enquêtes nationales (dans des pays de niveau développement équivalent) montrent que les pratiques pédiatriques demeurent hétérogènes. Malgré une amélioration des connaissances, beaucoup d'enfants ne bénéficient pas d'une couverture antalgique suffisante [395,396]. Les bonnes pratiques apparaissent souvent « soignant dépendantes ».

- Spécificité de la France

La position française est particulière du fait de l'utilisation large de l'inhalation du mélange oxygène protoxyde d'azote (MEOPA). Celui-ci induit une analgésie de surface, permettant la réalisation de soins modérément douloureux avec une sécurité excellente. Mais ce moyen reste insuffisant pour certains enfants, notamment lors de certains pansements, lors de réductions de fractures, de soins répétés, chez les enfants très anxieux ou phobiques...Le MEOPA reste alors trop souvent le seul médicament utilisé. Parfois, certaines équipes vont associer un morphinique (nalbuphine ou morphine) à un sédatif (essentiellement le midazolam) avec des voies d'administration variables (rectale, orale, IV...). Ces associations « sauvages » sont utilisées le plus souvent avec un niveau de sécurité insuffisant : pas de consigne de jeûne, pas d'évaluation d'éventuelles contre indications, pas de critères de surveillance...

- Le problème de la sédation-analgésie

L'utilisation de petites doses de morphiniques ou de sédatifs présente en théorie peu de danger, peu d'effets indésirables mais des posologies plus fortes et des associations médicamenteuses peuvent induire un effet sédatif plus important que prévu.

En cas de soin douloureux nécessitant une sédation-analgésie puissante, la situation optimale consiste à la faire pratiquer par un anesthésiste ou un réanimateur pédiatre ; ceci ne correspond pas à la réalité quotidienne de l'ensemble des hôpitaux [397].

- Le médicament « idéal »

Le produit idéal aurait le profil suivant :

- rapidité d'action et d'élimination,
- niveaux de sédation, d'analgésie et d'anxiolyse suffisants,
- absence de mouvements liés à son administration lors du soin,
- maintien d'une ventilation spontanée,
- récupération rapide,
- effets indésirables limités, y compris en cas de surdosage.

De nombreux protocoles existent et restent souvent insatisfaisants, d'autant plus qu'il existe des variabilités individuelles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, pouvant conduire à des insuffisances ou des excès de sédation.

La kétamine est le seul produit qui semble s'approcher de cette description.

## 2.2. SOLUTIONS SUCREES EN NEONATOLOGIE

En 1997, une première méta-analyse sur l'efficacité des solutions sucrées en néonatalogie, a repris 13 études [398]. L'objectif était de déterminer l'efficacité et la dose optimale de sucrose nécessaire pour soulager la douleur d'un geste invasif chez le nouveau-né. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- étude en aveugle, randomisée, contrôlée ;
- traitement incluant du sucrose ;
- stimulus douloureux = procédure médicale fréquente ;
- populations étudiées = nouveau-nés à terme ou prématurés.

Différents volumes (0,05 à 2 ml) et différentes concentrations de sucrose étaient évaluées (3% à 50%) et comparées à l'administration d'eau, 30 secondes à 3 minutes avant le geste. Le sucrose était administré par l'intermédiaire d'une seringue, associée ou non à une tétine. Les résultats étaient jugés sur les réponses comportementales, physiologiques, hormonales ou métaboliques. Le critère principal de jugement était la durée du cri durant les 3 minutes suivant la procédure douloureuse.

Parmi les 13 études, 8 ont été rejetées en raison de données inexploitables. Cinq études incluant 271 enfants ont finalement été incluses. Les gestes douloureux évalués étaient la ponction au talon (4 études) et la ponction veineuse (1 étude). L'efficacité du sucrose apparaît à partir d'une dose allant de 0,24 g à 0,50 g de sucrose (dose calculée en multipliant le volume administré par la concentration), donnée 2 minutes avant le geste douloureux. Une dose inférieure à 0,24 g apparaît inefficace, et une dose supérieure à 0,50 g n'apporte aucun bénéfice supplémentaire. Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans ces 5 études.

Les auteurs concluent que le sucrose diminue significativement la douleur induite par un geste douloureux. Une dose allant de 0,24 g (2 ml de sucrose à 12%) à 0,50 g (2 ml de sucrose à 25%), donnée par une seringue ou avec une tétine, 2 minutes avant le stimulus douloureux, est la plus efficace pour diminuer la durée du cri. Il n'y a pas de bénéfice à administrer une dose supérieure à 0,50 g.

En 2004, une deuxième méta-analyse a évalué l'efficacité, l'effet dose et la sécurité du sucrose pour soulager la douleur des gestes douloureux chez le nouveau-né, selon des paramètres physiologiques, comportementaux ou par des échelles composites [399].

Les nouveau-nés à terme ou prématurés (âge postnatal maximal de 28 jours après 40 semaines d'âge postmenstruel) recevaient du sucrose par l'intermédiaire d'une seringue, d'une sonde gastrique ou d'une tétine. Dans certaines études du sucrose ou du glucose à différentes concentrations était utilisé. Dans les groupes contrôle, de l'eau, une tétine ou un positionnement étaient utilisés. Les gestes douloureux évalués étaient la ponction au talon ou la ponction veineuse.

Vingt et une études randomisées contrôlées, incluant 1616 enfants ont été analysées. Le sucrose est efficace pour réduire les paramètres physiologiques (fréquence cardiaque) et comportementaux de la douleur (pourcentage moyen du temps du cri, durée totale du cri, durée du premier cri, expression du visage) chez les nouveau-nés soumis à une ponction veineuse ou au talon. Il en est de même lorsque des échelles comportementales multidimensionnelles (Douleur Aiguë du Nouveau-né, Neonatal Facial Coding System) ou multidimensionnelles composites (Premature Infant Pain Profile, Neonatal Infant Pain Scale) sont utilisées. Les doses efficaces utilisées varient de 0,01 g à 0,50 g. Le temps d'administration optimal avant le geste douloureux est de 2 minutes. Seules 6 études étudiaient les effets indésirables. Des effets indésirables mineurs (fausse route récupérant spontanément ou désaturation brève) étaient rapportés dans une seule des ces études.

Les auteurs de cette étude confirment l'efficacité et l'innocuité du sucrose pour prévenir la douleur induite par une ponction veineuse ou au talon. De petites doses de sucrose à 24% (0,01-0,02 g) sont efficaces chez des enfants de très petit poids, tandis que des doses plus importantes (0,24-0,50 g) diminuent le temps du cri chez des enfants à terme. La fourchette de dose identifiée pour diminuer la douleur des gestes chez le nouveau-né est de 0,012 à 0,12 g (0,05-0,5 ml de sucrose 24%).

Les auteurs recommandent l'utilisation en routine de 0,012 à 0,12 g de sucrose, administré environ 2 minutes avant une ponction au talon ou veineuse. Néanmoins, la diminution des scores composites étant de 20% en moyenne, ils recommandent l'association du sucrose à d'autres moyens antalgiques (suction, cocooning...) afin de réduire plus significativement la douleur.

L'allaitement maternel est une alternative aussi efficace qu'une solution sucrée. Le lait de mère seul, administré au biberon, n'a pas d'effet analgésique [400].



On sait que les ponctions veineuses sont moins douloureuses et plus accessibles à l'analgésie que les ponctions capillaires au talon [401]. Les solutions sucrées ont une moindre efficacité analgésique pour les ponctions capillaires au talon et pour les injections IM chez le nouveau-né [402].

En 2006, 12 centres du réseau Vermont Oxford ont collaboré à l'élaboration d'une revue de la littérature, dont les objectifs étaient de reprendre l'utilisation du sucrose dans la prise en charge de la douleur des gestes chez les nouveau-nés, de développer de meilleurs « guidelines » basés sur les évidences et de développer des idées permettant l'utilisation et la mise en place de ces guidelines [403]. Grâce à ce travail et à la confrontation des expériences de chaque centre, un consensus est proposé sur les indications, les doses, le mode d'administration, les contre-indications, les effets indésirables éventuels du sucrose et les moyens d'appliquer ce protocole :

#### Consensus pour l'utilisation du sucrose à 24%.

- Administration à l'aide d'une seringue puis succion d'une tétine, 1 à 2 minutes avant le geste douloureux. Administration autant de fois que nécessaire pour le soulagement de la douleur.

Pour les enfants incapables de téter et/ ou intubés mais conscients : mettre 1 goutte directement sur la langue et évaluer la tolérance. Utilisation de la dose minimale efficace sans dépasser les limites suivantes par administration :

- 0,5 ml pour les enfants âgés de 27-31 SA,
- 1 ml pour les enfants âgés de 32-36 SA,
- 2 ml pour les enfants > 37 SA.

- Dose maximale journalière : il n'existe actuellement pas de données disponibles. La plus petite quantité efficace doit être utilisée.

- Limites d'âge : l'efficacité n'est pas évaluée pour les enfants âgés de plus de 4 mois d'âge postconceptionnel.

- Indications :

- soulagement de la douleur provoquée par les ponctions veineuses ou au talon, mais aussi d'autres gestes invasifs (sonde gastrique, ponction artérielle, fond d'œil...);
- en complément d'autres antalgiques pour des gestes plus invasifs tels que ponction lombaire, pose de cathéter percutané, circoncision...

En cas de gestes non douloureux : le sucrose doit être prescrit si un comportement douloureux est observé et en cas d'échec des moyens non médicamenteux.

- Effets indésirables : non décrits avec l'utilisation du sucrose à 24% et en respectant le mode d'administration (tétine ou directement sur la langue, goutte par goutte pour les enfants intubés).

- Précautions à prendre : avec les enfants intubés, avec les prématurés < 27 SA et avec les enfants ayant une instabilité cardiorespiratoire.

- Critères d'exclusion : enfants paralysés incapables de téter et de déglutir.

- Prescription : le sucrose doit être considéré comme un médicament, prescrit et inclus dans un protocole de prise en charge de la douleur.

- Traçabilité : la dose administrée doit être précisée ainsi que l'efficacité du traitement. Bien préciser dans le protocole que l'administration par une seringue se fait par voie orale.

Afin de faciliter l'implantation et l'utilisation du sucrose dans les unités les mesures suivantes sont proposées :

- rédiger un protocole spécifique pour son utilisation, le soumettre à la pharmacie afin de garantir son efficacité et sa sécurité et le mettre à disposition des équipes soignantes dans un cahier de protocoles ;

- le sucrose est prescrit par un médecin, bien que son utilisation puisse être proposée systématiquement pour certains groupes de patients ;

- le sucrose doit être dispensé par la pharmacie de l'hôpital ;

- l'administration, la dose administrée à chaque prise et le nombre d'administration journalière doit être disponible sur la feuille de surveillance du patient ;

- les effets indésirables éventuels doivent être rapportés comme lors de l'utilisation d'autres médicaments ;
- tous les membres d'une équipe soignante peuvent participer à l'élaboration et la diffusion du protocole.

Une étude [404,405] rapporte qu'un nombre élevé de doses de saccharose administrées à des prématurés de moins de 31 SA est associé à des scores plus bas de développement moteur, de tonus, de vigilance et d'orientation à 36 semaines d'âge post-conceptionnel et à des scores plus bas de développement moteur et de tonus à 40 semaines d'âge postconceptionnel. Mais l'échantillon de cette étude était faible et le nombre de gestes réalisés plus important chez les enfants ayant les scores de développement les plus bas. Néanmoins, les enfants recevant  $\leq 10$  doses de saccharose par 24 heures étaient moins à risque de plus faibles scores de développement.

### **Recommandations**

#### **Utilisation des solutions sucrées lors de gestes douloureux**

L'utilisation de ces solutions sucrées doit être généralisée dans les services de néonatalogie et intégrée à la prescription quotidienne. Le protocole d'utilisation doit être disponible et connu de tous.

Les solutions sucrées sont efficaces jusqu'à l'âge de 4 mois (Grade B) pour diminuer la douleur provoquée par des gestes invasifs tels que les ponctions veineuses et capillaires. L'analgésie sucrée est plus efficace pour les ponctions veineuses (Grade A) que pour les ponctions capillaires (Grade B). Les ponctions veineuses doivent être préférées aux ponctions capillaires plus douloureuses (Grade A).

Les solutions de saccharose 24% ou de glucose 30% (G30) doivent être utilisées (Grade A).

Les doses recommandées sont :

- de 0,012 à 0,12 g (0,05 à 0,5 ml d'une solution à 24%) chez le prématuré (Grade A),
- de 0,24 à 0,50 g chez le nouveau-né à terme (Grade A).

En pratique, 1 à 2 ml de G30 sont recommandés.

L'effet synergique des solutions sucrées et de la succion est démontré et justifie leur association (Grade A). Un délai de 2 minutes entre le début de la succion sucrée et le geste douloureux doit être respecté afin d'obtenir une analgésie optimale (Grade A). La durée de l'analgésie sucrée est de 5 à 7 minutes (Grade B). Il est conseillé de maintenir une succion pendant toute la durée du geste douloureux. La solution sucrée peut être ré-administrée en cas de besoin (Grade B). Il n'y a pas d'épuisement avec le temps chez un même enfant (Grade C).

L'allaitement maternel est une alternative aussi efficace qu'une solution sucrée (Grade A).

Il n'existe pas de contre-indication absolue, mais l'utilisation doit être prudente chez les enfants les plus immatures et ceux présentant des troubles de la déglutition, une entérocolite ulcéronécrosante ou une autre pathologie digestive nécessitant un maintien à jeun (Grade B).

Chaque administration doit être notée (heure, volume) (Grade B).

### **2.3. ANESTHESIE LOCALE TOPIQUE**

Les gestes avec effraction cutanée sont nombreux et source de douleur chez l'enfant. Malgré les différentes recommandations existantes (AAP, ANAES, SOR) on estime que seulement 10% des 18 millions de ponctions veineuses réalisées chaque année dans le monde sont faites avec des moyens de prévention de la douleur.

L'utilisation d'anesthésiques locaux (procaïne, lidocaïne, tétracaïne) avant un geste comportant une effraction cutanée permet de bloquer la transmission des canaux sodiques voltage dépendant

impliqués dans du message douloureux induit par la piqûre. La technique classique d'administration d'anesthésiques locaux est l'infiltration sous-cutanée qui a démontré son efficacité dans certains gestes invasifs mais reste sujet à caution chez l'enfant en particulier pour des gestes simples comme les ponctions veineuses, du fait des douleurs provoquées par l'injection et des risques non négligeables de diffusion systémique. D'autres techniques d'administration sans utilisation d'aiguilles sont actuellement disponibles. Les plus connues sont les formes topiques d'anesthésiques locaux. Ont été décrites plus récemment des méthodes physiques permettant de faciliter la diffusion des produits à travers le tissu cutané sans nécessiter une effraction de ce dernier.

Actuellement 3 topiques sont disponibles :

- mélange eutectique de prilocaïne 2,5% et de lidocaïne 2,5%,
- préparation lidocaïne liposomale à 4 %,
- tétracaïne.

### **Recommandations Anesthésiques locaux topiques**

L'application topique sous pansement occlusif (pendant au moins 60 minutes) du mélange lidocaïne-prilocaïne est un moyen antalgique efficace lors d'effractions cutanées (prélèvement sanguin, ponction lombaire...) (Grade A).

#### **2.3.1. Mélange eutectique de prilocaïne 2,5% et de lidocaïne 2,5%**

Le premier est le plus étudié et le seul disponible en France est le mélange eutectique de prilocaïne 2,5% et de lidocaïne 2,5% (EMLA®) :

- durée application recommandée = 45 à 60 min,
- durée d'action = 60 min après retrait,
- profondeur de l'anesthésie = 6 mm.

De nombreuses études confirmant son efficacité dans les poses de VV ont été publiées [406,407,408,409,410,411].

Une méta-analyse publiée en 2002 confirme que L'EMLA® est efficace pour prévenir la douleur induite par les ponctions veineuses chez 85% des patients, indépendamment de l'âge, du site de ponction et de la technique de ponction [412].

D'autres études permettent d'affirmer son efficacité dans des gestes comme la ponction lombaire [413] chez le grand enfant et chez le nouveau né [414], ou bien encore la douleur induite par les vaccinations [415,416]. Par contre il semble que son efficacité soit moindre dans les plaies ouvertes [417].

Les données disponibles sur la tolérance et la sécurité sont nombreuses et le seul effet indésirable limitant semble être la possibilité de méthémoglobinémies chez des nouveaux-nés prématurés présentant un déficit en G6PD. L'AMM limite son usage à l'enfant de plus de 37 semaines d'âge gestationnel. Cependant, il est utilisé en pratique chez des enfants prématurés plus jeunes, avec une réduction de la dose. Des éruptions cutanées sont décrites dans 1 à 2% des utilisations, en particulier chez des sujets atopiques.

#### **2.3.2. Préparation lidocaïne liposomale à 4 %**

La préparation lidocaïne liposomale à 4 %, est une association de lidocaïne à 4 % et de liposomes. Les liposomes sont utilisés pour accroître l'action des différents médicaments topiques, dont les anesthésiques. Ce topique est disponible au Canada sous le nom de Maxilene® et aux USA sous le nom de LMX-4® anciennement ELA-Max® (Laboratoires Ferndale) sans prescription médicale. Il n'est pas encore disponible en Europe.

Il nécessite une durée d'application de 30 min avec ou sans occlusion par un pansement.

Durée application recommandée = 20 à 30 min

Durée d'action = 40 à 60 min après retrait

Son efficacité est démontrée dans les ponctions veineuses dans une étude randomisée contre placebo [418]. Une étude non randomisée rapporte son efficacité dans la prévention de la douleur induite par ponction lombaire [419].

Trois études randomisées ont montré une efficacité équivalente à l'EMLA sur la douleur induite par ponction veineuse ou la pose de cathéter veineux [420,421,422].

Le profil de tolérance paraît excellent et les effets indésirables rapportés sont des rougeurs et prurits modérés.

Il n'existe actuellement aucune étude dans la population des enfants de moins de 2 ans.

### **2.3.3. Tétracaïne**

La tétracaïne (améthocaïne) est commercialisée sous le nom Ametop® pour la forme classique à 4% (Smith and Nephew) ou Synera® (Endo Pharmaceuticals) pour l'association 7% tétracaïne, 7% lidocaïne (S-Caine patch) :

- durée application recommandée = 30 à 45 min,
- durée d'action = 4 à 6 heures.

Ces deux dispositifs ne sont pas actuellement disponibles en France, mais en Australie, au Canada, en Nouvelle-Zélande et en Angleterre.

L'améthocaïne est plus lipophile que le mélange lidocaïne-prilocaine (EMLA®), d'où un délai d'action plus court et une durée d'action prolongée. Une noisette de gel est appliquée sous un pansement occlusif : l'anesthésie cutanée apparaît après 20-30 min d'application, elle est maximale après 45 min et persiste jusqu'à 4 h après l'ablation du gel.

Les deux principaux avantages de ce produit sont l'absence d'effet systémique car l'améthocaïne est un dérivé ester immédiatement détruit par les estérases plasmatiques, et un effet vasodilatateur local avec érythème cutané fréquent.

Il existe cependant un risque allergique non négligeable, bien qu'il n'ait pas été rapporté de sensibilisation lors d'applications répétées (expérience chez des enfants dialysés). Ce produit a été utilisé sans problème chez le nouveau-né.

L'efficacité de l'améthocaïne semble identique à celle de l'EMLA® dans les ponctions veineuses [423,424] et les ponctions de PAC [425] mais avec un temps d'application de 30 min au lieu de 60 min.

Dans une revue de la littérature publiée par Taddio en 2002 [426], 8 essais contrôlés randomisés comparant la crème de lidocaïne/prilocaine (EMLA®) au gel de tétracaïne (Ametop®) ont été retenus. Les gestes douloureux sont : la pose d'un cathéter veineux périphérique (4 études), une ponction de Port-à-Cath (1 étude) et un traitement par laser (1 étude). L'efficacité de l'analgésie est identique si l'on compare EMLA® appliqué pendant 60 min à l'Ametop® appliqué pendant 30 min. Lorsque les 2 anesthésiques sont appliqués pendant un temps identique (40 min, 60 min, 2 h), l'Ametop® produit une meilleure anesthésie. La tétracaïne provoque généralement un érythème, la lidocaïne/prilocaine un blanchiment de la peau.

La collaboration Cochrane a publié en juillet 2006 une méta-analyse comparant l'effet anesthésique d'EMLA® et de l'améthocaïne [427]. Six études contrôlées et randomisées, regroupant 534 enfants âgés de 3 mois à 15 ans, ont satisfait les critères méthodologiques rigoureux de la Cochrane. Une seule étude permet de comparer la facilité de la ponction : les différences ne sont pas significatives. L'Ametop® entraîne plus d'érythème (vasodilatation), EMLA® plus de blanchiment de la peau (vasoconstriction). Dans tous les cas, l'Ametop® s'est montré plus efficace qu'EMLA® pour réduire la douleur.

### **2.3.4. Mélange eutectique de lidocaïne et de tétracaïne**

Le S-Caine patch (mélange eutectique de lidocaïne et de tétracaïne à parts égales de 70 mg) est le dernier né des anesthésiques topiques de la peau (Endopharmaceutical inc.).

Elle est disponible sous forme d'un dispositif chauffant qui favorise l'absorption cutanée et a fait l'objet d'études montrant son efficacité dans les ponctions veineuses chez l'enfant [428]. Aucune étude randomisée comparant son efficacité à celle des autres dispositifs n'est actuellement disponible en pédiatrie. Les effets indésirables rapportés sont minimes et consistent principalement en des érythèmes, des œdèmes et des prurits.

### 2.3.5. Autres anesthésiques locaux

D'autres dispositifs d'application d'anesthésiques locaux ont vu le jour ces dix dernières années. Leur principe est de permettre l'infiltration d'un anesthésique local (en général la lidocaïne) sans aiguille.

- Stylo injecteurs (J-Tip laboratoire Irvine)

Il s'agit d'un dispositif d'injection utilisant du CO<sub>2</sub> sous pression et permettant une infiltration sous-cutanée de 0,5 ml de lidocaïne. Le délai d'action est de 1 à 3 min. Trois essais randomisés dont un pédiatrique sont actuellement disponibles.

Cet essai pédiatrique (116 enfants) a randomisé ce dispositif contre l'EMLA pour des ponctions veineuses et montre une efficacité supérieure en termes de contrôle de la douleur avec un taux de réussite du geste identique [429].

- Iontophorèse

L'iontophorèse utilise le passage d'un faible courant (< 0,5 mA/cm<sup>2</sup>) pour délivrer des molécules à travers la peau dans un but thérapeutique. En pratique, un mélange de lidocaïne à 1 % ou le plus souvent 2 %, et d'adrénaline à 1:100 000 imprègne un support placé sur une électrode. Cette électrode est appliquée sur la zone à anesthésier, une électrode de polarité différente étant placée à distance. Un générateur de courant relie ces 2 électrodes et permet de régler l'intensité et la durée du courant administré. La durée d'application est le plus souvent de 10 min, l'intensité du courant variable selon les études. Les principaux effets indésirables, fonction de l'intensité du courant délivré, sont des sensations de fourmillement, de prurit, de chaleur, un érythème et rarement une brûlure.

Dans le domaine de la douleur, les premières publications de lidocaïne par iontophorèse, datent d'une quarantaine d'années ; la Food and Drug Administration a approuvé cette technique en décembre 1995. Son innocuité (absence de passage systémique) a été montrée dans une étude portant sur 12 enfants [430]. Quatre études randomisées montrent sa supériorité par rapport à un placebo dans les ponctions veineuses chez l'enfant [431,432,433,434] et une étude randomisée montre sa supériorité par rapport à l'EMLA® pour le même geste [435].

Divers dispositifs existent, le seul actuellement disponible en France étant le Phoresor®, dont l'utilisation est limitée par la complexité de la technique et par le coût des électrodes à usage unique.

- Sprays réfrigérants

Le principe des sprays réfrigérants (Vapocoalant spray ou Ethyl-chloride spray) repose sur une anesthésie obtenue par refroidissement de la peau par application locale d'un spray froid avant une effraction cutanée. Le temps d'application est de 15 secondes et la durée d'efficacité d'1 min. Ce dispositif a fait l'objet de plusieurs études dans les ponctions veineuses ou les vaccinations de l'enfant avec des résultats discordants [436,437,438]. La méthodologie de ces études est discutable, les effectifs faibles, et elles ne concernent que des enfants de plus de 3 ans. Des difficultés techniques sont rapportées du fait de la vasoconstriction induite et quelques cas de brûlures cutanées ont été rapportés chez le jeune enfant. En 2006 ces dispositifs ont été retirés du marché aux USA, mais le laboratoire annonce sa commercialisation (PainEase® Gebauer Company). Le niveau de preuve semble insuffisant pour recommander cette technique dans les ponctions veineuses de l'enfant. Aucune étude coût-efficacité n'est disponible.

En conclusion, l'EMLA® est le seul topique actuellement disponible en France. Les données disponibles permettent d'affirmer son efficacité et sa sécurité d'emploi. Néanmoins, il paraît souhaitable de pouvoir disposer d'une autre forme galénique et en particulier de médicaments à délai d'action plus court. Le rapport bénéfice-risque semble plaider en faveur de l'LMX-4. L'administration

de lidocaïne par iontophorèse (appareil Trivariation®, ActivaTek ou LidoSite), les sprays réfrigérants (Painease®), les styloinjecteurs (J-Tip®) et l'administration d'anesthésiques locaux par ultrason sont des techniques récentes qui ont fait l'objet de plusieurs études en pédiatrie. Néanmoins, il s'agit de dispositifs médicaux pour lesquels les données ne sont pour l'instant pas assez probantes et les coûts trop élevés pour justifier des démarches de demande d'autorisation en France.

**Tableau 2 : Anesthésiques locaux**

	<b>EMLA</b>	<b>LMX-4</b>	<b>Ametop® Synera®</b>	<b>Spray réfrigéré</b>	<b>Iontophore</b>	<b>Stylo injecteur</b>
Délai d'action	60 mn	20-30 min	20 min	1 mn	5-10 min	1 min
Durée d'action	4 h	1 h	3h	15 sec	2 h	1 h
Effets ind	Vasoconstriction Erythème	Rougeur Prurit Décollage douloureux	Oedème Erythème Prurit	Vasoconstriction Brûlures	Fourmillement Prurit Chaleur	

#### **2.4. MELANGE OXYGENE PROTOXYDE D'AZOTE**

Cette revue de la littérature (années 2000 – 2008) intègre quelques références où le mélange est soit inférieur à 50 % (soins dentaires) soit supérieur à 60 – 70%.

Le terme MEOPA sera utilisé pour nommer le mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote.

##### **2.4.1. Recommandations basées sur le niveau de preuve**

- Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans [439]

L'Anaes a sélectionné 755 articles sur la période 1989 - décembre 1999 et a émis les recommandations suivantes :

« L'utilisation de ce produit est recommandée dans tous les services médicaux et chirurgicaux de pédiatrie et dans les services d'urgences. Le MÉOPA doit être proposé pour tous les soins provoquant une douleur légère à modérée. Ce n'est pas un antalgique majeur et il n'est pas recommandé seul pour les douleurs sévères. »

Plusieurs indications sont identifiées : suture, pansement de brûlure, ponction lombaire, myélogramme, ponction veineuse (en seconde intention).

- Utilisation du protoxyde d'azote pour l'accouchement

Une revue systématique [440] évaluant l'efficacité et la sécurité du MEOPA a été publiée en 2002 :

- pour évaluer l'efficacité : 11 essais contrôlés randomisés ont été utilisés ;
- pour évaluer la sécurité : 8 essais contrôlés et 8 études observationnelles ont été inclus.

Une étude non systématique des articles sur l'exposition professionnelle a également été effectuée (fin de la recherche bibliographique : octobre 2000).

En conclusion, bien que le protoxyde d'azote ne soit pas un analgésique puissant, ces études suggèrent un effet bénéfique pour de nombreuses parturientes. Il est facile à administrer et, malgré quelques cas de perte de conscience, en particulier avec 75% de N<sub>2</sub>O, la concentration de 50% de protoxyde d'azote semble avoir été utilisée sans danger par un très grand nombre de femmes depuis de nombreuses années. Cette technique peut être utilisée sans danger par une grande variété de professionnels de santé (sages-femmes, infirmières, obstétriciens, médecins de famille), sans la présence d'un anesthésiste ou d'une infirmière anesthésiste. L'association à un opioïde apporte une analgésie plus efficace que le N<sub>2</sub>O seul, mais augmente le risque de perte de conscience maternelle, ce qui nécessite une surveillance accrue.

- Inhalation de N<sub>2</sub>O comme alternative à l'anesthésie générale (AG) pour les soins dentaires

Lors d'une revue de la littérature [441], 7 études de niveau 3 ont été utilisées : 45 à 64 % des enfants adressés pour des soins dentaires sous AG pourraient bénéficier d'une inhalation de N<sub>2</sub>O. Cette modalité apparaît aussi efficace, plus rapide et moins coûteuse que l'AG.

- N<sub>2</sub>O et douleurs provoquées par les soins chez l'enfant ; bonnes pratiques basées sur l'évidence et recommandations [442]

En 2003, des recommandations françaises se sont basées sur l'analyse de 134 références ont été analysées. La recommandation finale souligne l'intérêt de trois produits pour leur rapport sécurité/efficacité : la crème EMLA, la kétamine IV à petites doses et le MEOPA.

- Recommandations écossaises concernant la sécurité de la sédation de l'enfant pour les actes diagnostiques et thérapeutiques [443]

La dernière actualisation est datée de 2004 ; 130 références ont été utilisées :

« Le protoxyde d'azote possède les effets les plus rapides (début et fin d'action). Il peut être approprié pour les gestes douloureux chez les enfants capables de coopérer (recommandation de grade D) ».

- Utilisation du MEOPA en pré-hospitalier

La méta-analyse de Faddy [444] a inclus 12 études randomisées contrôlées (dont 3 pédiatriques) étudiant l'efficacité et les effets indésirables du MEOPA (fin de la recherche bibliographique en octobre 2001).

La conclusion est : « le MEOPA a montré la même efficacité antalgique lors de certains gestes douloureux que l'analgésie conventionnelle intraveineuse, y compris celle comportant des opiacés. Cette méta-analyse a montré que les effets indésirables sont rares et les principaux effets indésirables à type d'hypotension et de désaturation en oxygène ne sont pas attribuables à l'inhalation de MEOPA. La réversibilité des effets cliniques est plus rapide par rapport à l'analgésie par voie intraveineuse.

Le MEOPA est un moyen antalgique efficace et sûr. Le profil de sécurité de ce produit suggère qu'il peut être utilisé, en préhospitalier en toute sécurité (avec une formation adéquate) par des personnels non spécialisés. »

- Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des douleurs provoquées lors des ponctions sanguines, lombaires et osseuses chez l'enfant atteint de cancer

La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) a initialement sélectionné 1003 articles jusqu'à novembre 2004 et en a analysé 113 [445]. Le MEOPA apparaît dans la catégorie « options » dans 3 indications :

*- Myélogramme chez l'enfant d'âge supérieur à 8 semaines*

Standard : Pas de standard.

Options :

- mélange de lidocaïne/prilocaine + MEOPA +/- xylocaïne +/- opioïde fort (par exemple, morphine orale à 0,4-0,5 mg.kg<sup>-1</sup> 45 minutes avant le geste, ou nalbuphine intraveineuse à 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>, ou nalbuphine intrarectale à 0,3-0,4 mg.kg<sup>-1</sup>) ;
- en cas d'échec antérieur du MEOPA ou de refus du masque : benzodiazépine (par exemple midazolam) par voie IV ou rectale. Voie IV : de 6 mois à 5 ans : dose initiale : 0,05 à 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> ; dose totale < 6 mg). de 6 à 12 ans : dose initiale : 0,025 à 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> (dose totale < 10 mg). Voie rectale: enfant > 6 mois : de 0,3 à 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> ;
- en cas de gestes multiples, la stratégie est celle proposée pour les biopsies osseuses.

*- Ponction lombaire chez l'enfant d'âge supérieur à 8 semaines*

Standard : pas de standard.

Options :

- mélange de lidocaïne/prilocaine + MEOPA ;
- mélange de lidocaïne/prilocaine +/- benzodiazépine (ex: midazolam) par voie IV ou rectale.

- Ponction veineuse chez l'enfant d'âge supérieur à 8 semaines

Standard : mélange de lidocaïne/prilocaïne crème ou patch avant le prélèvement pour tous les enfants.

Options :

- ne rien faire, uniquement si c'est le souhait de l'enfant, lorsqu'il peut l'exprimer ;
- MEOPA s'il existe une urgence à effectuer le prélèvement ;
- association d'un anesthésique topique + MEOPA en cas d'échec révélé de l'anesthésique topique seul, si l'enfant est difficile à piquer, ou si l'enfant présente une phobie du geste ;
- sédation ou anesthésie générale en cas d'échec révélé de l'association anesthésique topique + MEOPA.

Les experts jugent que ces recommandations sont également applicables aux prélèvements effectués dans les chambres implantables.

- Recommandations australiennes de 2004 (Management of procedure-related pain in children and adolescents)

Sur 900 articles initialement sélectionnés (1990 – mars 2004), le Royal Australasian College of Physicians and Paediatrics & Child Health Division en a analysé 370 [446].

Principaux points concernant le mélange gazeux :

- le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) procure un effet antalgique significatif ainsi que quelques effets amnésiques et anxiolytiques. Il se caractérise par la rapidité du début et de la fin de son action ;
- la présence d'une tierce personne qualifiée est nécessaire pour la surveillance des effets indésirables (recherche de sédation profonde) ;
- l'utilisation d'un système d'évacuation des gaz est conseillée.

Dans le cadre de la douleur en cas de gestes invasifs,

- les indications retenues sont :

- pose de perfusion, ponction veineuse,
- ponction lombaire,
- sondage vésical,
- myélogramme,
- pansement de brûlure,
- infiltration d'une anesthésie locale,
- injection intra-musculaire,
- injection intra-articulaire,
- ablation de drain (sauf les drains thoraciques).

- les indications possibles sont :

- pose de sonde gastrique,
- endoscopie bronchique et digestive,
- biopsie rénale, hépatique, musculaire,
- réduction de fracture peu déplacée,
- ablation de corps étranger.

Contre indications :

- patients nécessitant une ventilation en oxygène pur
- hypertension intra-crânienne, trauma cranien,
- pneumothorax,
- bulles d'emphysème, embolie gazeuse, accident de plongée,
- patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique,
- anomalies neurologiques d'apparition récente et non expliquée,
- déficit connu et non substitué en vitamine B 12.

Prévention du déficit en vitamine B12 :

L'oxydation de la vitamine B12 par le N<sub>2</sub>O inactive la méthionine-synthétase et peut entraîner des troubles neurologiques et hématologiques en cas d'administrations prolongées. Ces risques sont augmentés en cas de :

- déficit connu en vitamine B12 ou en folates,



- insuffisance médullaire,
- sepsis sévère.

Plusieurs centres d'Australie et de Nouvelle-Zélande recommandent que les patients inhalant du N<sub>2</sub>O, 3 jours ou plus par semaine pendant 2 semaines reçoivent 250 mcg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (max 10 mg) d'acide folique et 5 mg de vitamine B12 par voie orale [447].

#### 2.4.2. Autres revues de la littérature

- Analgésie des gestes douloureux chez l'enfant

En 2006, à partir de 126 références sélectionnées, Krauss [448] consacre dans le Lancet un paragraphe au MEOPA. Plusieurs points y sont soulignés :

- ce mélange possède un excellent profil de sécurité mais utilisé seul, il n'est pas toujours efficace et, dans bien des cas, il faut l'associer à un opioïde ou à une anesthésie locale ;
- ce mélange est utile pour les prélèvements veineux et la pose de perfusion chez les enfants anxieux ;
- l'auto-administration (l'enfant tient lui-même le masque sur son visage) doit être privilégiée mais ce peut être une limitation chez l'enfant anxieux ;
- les principales contre-indications sont liées aux risques d'épanchement gazeux dans les cavités creuses et fermées de l'organisme : occlusion intestinale, pneumothorax ;
- l'utilisation d'un système d'évacuation des gaz est conseillée pour éviter la pollution liée à l'inhalation du protoxyde d'azote par les professionnels.

- Sécurité d'utilisation du MEOPA

Une revue publiée en 2007 [449] a spécifiquement retenu les études concernant le MEOPA ; 140 références dont 43 essais cliniques (1971–2007) ont été analysées. Une grande hétérogénéité dans la définition, l'identification et la classification (sévérité) des effets indésirables a été constatée.

A partir des 6 études de cohorte comportant plus de 1 000 patients soit un total de 47 802 sujets, le risque d'effet indésirable « sérieux » , « sévère » ou « majeur » peut être estimé à 0,11%.

- MEOPA : rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation

Une revue française publiée en 2005 [450] a spécifiquement retenu les études concernant le MEOPA ; 55 références ont été analysées. Les principales caractéristiques du produit et les conditions pratiques d'utilisation y sont détaillées.

#### 2.4.3. Etudes d'efficacité depuis 2000

##### Etudes randomisées contrôlées chez l'enfant

- Aux urgences

Lors de la réalisation de points de suture [451] au niveau du visage chez 204 enfants, l'utilisation de N<sub>2</sub>O est plus efficace que le midazolam pour diminuer la détresse des enfants et le nombre d'effets indésirables ; le délai de sortie est plus court.

Lors de la réduction de fractures aux urgences chez 102 enfants [452], l'association d'une prémédication avec un opioïde fort (oxycodone 3,5 mg) et une injection de lidocaïne (au niveau du foyer de fracture) avec du MEOPA est équivalente en termes d'efficacité à l'association oxycodone + lidocaïne + kétamine IV (1 mg.kg<sup>-1</sup>) + midazolam IV (0.1 mg.kg<sup>-1</sup> ; max : 2.5 mg). Le groupe traité avec MEOPA a présenté moins d'effets indésirables et le délai de sortie a été plus court.

- Au bloc opératoire

Lors de la pose d'une perfusion veineuse chez 43 enfants, les scores de douleur ne sont pas différents chez les enfants bénéficiant d'une inhalation de 70% de N<sub>2</sub>O comparés à ceux recevant de l'EMLA [453].

Lors de la pose d'une perfusion veineuse chez 120 enfants, les scores de douleur ne sont pas différents chez les enfants bénéficiant d'une inhalation de MEOPA comparés à ceux recevant de l'EMLA ; par contre le niveau de douleur est plus bas chez ceux recevant MEOPA + EMLA [454].

La douleur liée à l'injection IV de propofol chez 54 enfants, est significativement diminuée grâce à l'inhalation de MEOPA versus O<sub>2</sub> [455].

- En hôpital de jour

Le nombre de ponction veineuse est diminué de moitié chez 50 enfants présentant des difficultés d'abord veineux bénéficiant d'EMLA + MEOPA versus ceux qui ne reçoivent que de l'EMLA ; le niveau de douleur est diminué ; le taux de satisfaction est augmenté chez 20 enfants anxieux non coopérants ; 8 % d'annulation d'acte sont observés dans le groupe EMLA versus aucun dans le groupe MEOPA+EMLA ; 90 actes ont été pratiqués [456].

Lors d'une endoscopie bronchique chez 105 enfants, la baisse du score de douleur, les scores de satisfaction et le taux de succès (réalisation de l'acte sans associer un autre antalgique) sont supérieurs chez les enfants inhalant le MEOPA versus O<sub>2</sub> [457].

Lors d'une injection IM de palivizumab chez 55 enfants de moins de 24 mois, le score de douleur est plus bas chez ceux recevant MEOPA + EMLA que ceux recevant MEOPA ou EMLA seuls [458].

- Lors de soins dentaires

- Quatre cent onze enfants (3-10 ans) ont soit reçu du MEOPA seul, soit l'association MEOPA + sévoflurane (0,1 – 0,3 %). L'acte a pu se réaliser avec succès pour 52 % des enfants dans le groupe MEOPA seul versus 89 % dans l'autre groupe [459].

- Six cent quatre-vingt dix-sept enfants anxieux ont été randomisés en 3 groupes : Gr1 midazolam IV + air ; Gr2 midazolam IV+ N<sub>2</sub>O 40% ; Gr3 N<sub>2</sub>O 40%+ sevoflurane 0,3 %. Le taux de succès est de 54% pour le Gr1, 80% pour le Gr2 et de 93% pour le Gr3 [460].

- Trente-cinq enfants (5 – 10 ans) ont reçu lors d'une extraction dentaire, soit N<sub>2</sub>O 30 %, soit 0,3mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam oral. Il n'est pas observé de différence entre les 2 groupes en termes d'effets indésirables et d'efficacité [461].

- Quarante enfants (12 – 16 ans) ont reçu soit une titration de midazolam IV (max 5 mg) soit une titration de N<sub>2</sub>O (30 – 70%). L'efficacité apparaît équivalente ; 51 % des enfants préfèrent le midazolam versus 38% qui préfèrent le N<sub>2</sub>O [462].

Le MEOPA a potentialisé les effets sédatifs de l'hydrate de chloral ou de l'hydroxyzine chez 19 enfants (41 mois d'âge moyen) [463].

Pour réaliser un soin, l'association MEOPA + midazolam oral transmuqueux (0,2 mg.kg<sup>-1</sup>) est supérieure à l'association MEOPA + hydrate de chloral (50 mg.kg<sup>-1</sup>) chez 20 enfants (32 – 63 mois) non coopérants [464].

Il est noté que le sévoflurane est un anesthésique dont l'emploi doit être réservé au bloc opératoire et administré selon les règles de l'anesthésie générale.

#### Autres études chez l'enfant

- 90 enfants nécessitant des gestes répétés (PL, myélogramme, pose de perfusion, pansements) ont inhalé du N<sub>2</sub>O (50-70%). Les scores de détresse ont été les plus bas chez les plus de 6 ans. Chez 8 patients, un épisode de désaturation a été observé. Aucun cas d'hypoxie, d'obstruction des voies

aériennes d'inhalation du contenu gastrique n'a été observé ; 86 % des enfants n'ont pas présenté d'effet indésirable. [465].

- Chez 55 enfants (13,4 ans d'âge médian), 70 injections intra-articulaires de corticoïde ont été réalisées. Aucun effet indésirable important n'a été noté [466].

- 118 soins dentaires chez 70 enfants (8,5 ans d'âge moyen) ont été pratiqués sous MEOPA et anesthésie locale : 86 actes ont pu être réalisés avec succès ; 60 anesthésies générales ont pu ainsi être évitées ; 2,5 % d'effets indésirables bénins ont été observés [467].

- 21 sur 24 enfants initialement inexaminables, ont pu bénéficier d'un examen otologique grâce au MEOPA ; 20 examens ont pu se réaliser sans la nécessité d'une contention [468].

- Lors du sondage des voies lacrymales chez 63 jeunes enfants (11,5 mois d'âge moyen), l'inhalation de MEOPA a été suffisante dans 79% des cas ; pour 21% des enfants le recours à l'AG a été nécessaire [469].

- Le MEOPA ou la morphine IV sont insuffisants comme antalgique lors du retrait d'un drain thoracique chez 14 enfants (3,5 ans d'âge moyen) [470].

#### Les études randomisées chez l'adulte montrent :

- la supériorité antalgique du MEOPA versus oxygène lors :

- de la ponction d'un site implantable en milieu oncologique (n = 83) [471] ;
- d'une bronchoscopie (n = 206) [472] ;
- d'une ponction biopsie hépatique avec infiltration de lidocaïne (n = 100) [473] ;
- d'une sigmoidoscopie (n = 87) [474].

- la supériorité antalgique du MEOPA versus air lors :

- d'une photocoagulation de la rétine (n = 20 diabétiques) [475] ;
- d'une biopsie de prostate (n = 33) [476] ;
- d'une cystoscopie (n = 61 hommes) [477].

- aucune différence significative sur les scores de douleur (MEOPA versus air) lors d'une IVG chez 90 femmes [478] ;

- la supériorité antalgique du MEOPA versus perfusion IV de 20 mg de nalbuphine chez 76 patients lors de l'ablation par radiofréquence de flutters auriculaires [479] ;

- la supériorité antalgique du MEOPA ou de l'infiltration de lidocaïne 1% (versus rien) chez 235 patients lors d'une biopsie de prostate [480] ;

- la supériorité antalgique d'un spray réfrigérant (chlorure d'éthyl) à l'inhalation de MEOPA ou à l'infiltration de lidocaïne chez 300 patients lors d'une pose de perfusion [481] ;

- la supériorité antalgique de l'inhalation de N2O associée à la lidocaïne par rapport au placebo, lors de l'injection IV de propofol [482,483] ;

- la supériorité antalgique de l'association péthidine + midazolam IV versus MEOPA seul lors d'une colonoscopie chez 102 patients [484] ;

- la supériorité anxiolytique de l'inhalation de N2O 40% versus O2 lors de 60 césariennes sous péridurale [485].

#### Les études non randomisées chez l'adulte montrent :

- 14 % de douleur sévère chez 51 patients lors d'un myélogramme (MEOPA + infiltration de lidocaïne 2%) versus 33% de douleur sévère chez 85 patients (infiltration de lidocaïne seule) [486] ;

- une préférence par les patients du midazolam IV versus MEOPA par voie nasale, chez 80 patients lors d'une échographie trans-oesophagienne [487] ;
- une diminution significative des scores de douleur avec l'association MEOPA + lidocaïne rectale, lors d'une biopsie de prostate chez 100 patients [488] ;
- une bonne tolérance du MEOPA lors de 68 actes douloureux chez 62 patients âgés de plus de 80 ans [489] ;
- une nette supériorité antalgique du MEOPA (versus morphine S/C 10 mg.10 kg<sup>-1</sup>) lors de gestes répétés (soins d'escarre) chez 33 sujets (âge médian : 84 ans). Aucune différence entre le groupe MEOPA seul versus MEOPA + morphine SC n'est observée [490].

#### **2.4.4. Etude de la tolérance**

##### Séries prospectives chez l'enfant

- 204 enfants (âge moyen : 6,3 ans) ont eu un sondage vésical pour la réalisation d'une cystographie ou d'une scintigraphie, ils ont bénéficié soit de N2O 70% soit des soins habituels. Les scores de douleur et de détresse ont été les plus bas dans le groupe N2O [491].
- 349 patients handicapés (âge moyen: 22 ans) ont bénéficié de MEOPA pour des soins dentaires, sur une période de 12 mois dans 7 centres français. Sur les 605 sessions, 91.4% ont été réalisées avec succès. Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé [492].
- 1 205 administrations de MEOPA ont été réalisées chez 661 patients pour des soins dentaires : 93% se sont déroulées avec succès ; aucun effet indésirable majeur n'a été observé [493].
- 600 enfants (âge moyen : 5,45 ans) ont bénéficié de MEOPA aux urgences pédiatriques. La tolérance a été bonne chez 548 enfants (92,4 %) ; 52 enfants (8,6 %) ont présenté des effets indésirables transitoires : vomissements (5,8 %), céphalées (0,6 %), agitation (1,1 %), vertiges (1%). Aucun effet secondaire n'a entraîné l'interruption des soins [494].
- 762 enfants (âge médian : 6 ans) ont bénéficié dans un service d'urgence, d'une inhalation de N2O. dans 74 % des cas, la concentration de N2O était supérieure à 50% ; 2,9 % de sédation importante ont été observés uniquement dans le groupe recevant plus de 50% de N2O. Les enfants de moins de 3 ans n'ont pas présenté plus de sédation ou d'effet indésirable que les enfants plus âgés. Le nombre d'effets indésirables (8,4%) chez les enfants ayant reçu 70 % de N2O n'est pas significativement différent de ceux (9,9%) recevant du MEOPA [495].
- 1 018 sondages vésicaux ont été réalisés sous inhalation de 70 % de N2O par une infirmière formée chez l'enfant (âge médian : 4,8 ans) pour la réalisation d'une cystographie ou d'une scintigraphie : 11 échecs ont été observés, ainsi que 8 cas de sédation importante (ne nécessitant pas d'assistance respiratoire), mais aucun cas d'apnée [496].
- 1 025 administrations de MEOPA (âge moyen : 6,4 ans) ont été réalisées sur une période de 2 mois dans 31 centres français. Les indications étaient : ponction lombaire (28.1%), myélogramme (22.7%), suture (21.1%), pansement (7.4%), petite chirurgie (5.2%), ponctions diverses (4.8%), fracture (4.4%), soins dentaire (4.2%), fibroscopie bronchique (2.2%). Les effets indésirables observés ont été : modification des perceptions sensorielles (7.0%), rêve (5.7%), nausées et vomissements (3.7%), sédation profonde (2.1%), paresthésies (1.7%), vertiges (1.6%), excitation (1.5%), cauchemar, hallucinations (1.2%). Aucun effet indésirable grave n'a été observé [497].
- 1 221 administrations de MEOPA ont été réalisées sur une période de 3 ans chez 543 patients (1-94 ans) non coopérants pour des soins dentaires. Le nombre de patients particulièrement non coopérants a baissé de 23 à 3,7 % entre le premier et le troisième soin. Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé [498].

- 3 310 administrations essentiellement pédiatriques (84 %) de MEOPA, administré seul dans 72,1 % des cas, ne se sont accompagnées d'aucun effet indésirable grave. Les effets indésirables ont été rares (4,38 %). Ils se répartissent en nausée (9,4 %), vomissement (47 %), agitation + anxiété (8 %), euphorie (7,2 %), vertiges (11,6 %), céphalées (10,9 %) [499].

- 7 511 administrations ont été réalisées majoritairement par des infirmières au sein de 46 centres français. La répartition par tranches d'âge était : 132 enfants (0 – 1 an), 2 294 enfants (1 – 4ans), 2573 enfants (5 – 10 ans), 244 (11- 18 ans). Les principales indications étaient : suture, PL, pansement, myélogramme, ponction veineuse, fibroscopie. La durée moyenne de l'inhalation était de 11 minutes. Vingt-cinq effets indésirables « sérieux » (0,33 %) ont été observés : désaturation, obstruction des voies aériennes, apnée, bradycardie et sédation profonde (perte du contact verbal). Les facteurs de risque identifiés sont : le jeune âge (moins de 1 an), l'association morphinique + benzodiazépine (par contre l'association d'un morphinique ou d'une benzodiazépine seule, n'apparaît pas comme un facteur de risque). Tous ces effets ont été résolus à l'arrêt de l'inhalation [500].

- 35 828 administrations de MEOPA ont été réalisées sur une période de 4 ans au sein de 191 centres (dont 82% pédiatriques) : 1 581 effets indésirables (4,4%) ont été observés. Ils se répartissent ainsi : vomissements (33,5%), nausées (10,4%), agitation (7,7%), euphorie (6,1%), vertige (5,2%), céphalée (4,9%). Les associations médicamenteuses semblent augmenter les effets indésirables : de 2,2% avec les benzodiazépines, de 0,4% avec les opioïdes. La durée d'inhalation (supérieure à 10 minutes) a légèrement augmenté (de 0,5 %). La fréquence des effets indésirables :

- 27 effets indésirables sérieux (EIS) ont été observés chez 23 patients, dont 9 ont été considérés comme directement imputables au MEOPA : trouble de la conscience (n=1), vomissement (n=2), bradycardie (n=1), vertige (n=1), céphalée (n=1), sueurs (n=1), cauchemar (n=1) ;

- 18 EIS n'ont pas été considérés comme imputables au MEOPA : trouble de la conscience (n=4), désaturation (n=4), apnée (n=5), laryngospasme (n=1), convulsions (n=2), arrêt cardiaque (n=1), accès de narcolepsie (n=1). Les 2 cas les plus sévères (avec menace vitale) étaient liés à une mauvaise utilisation du matériel et à une surveillance défaillante [501].

#### Effets indésirables

Parmi 220 enfants ayant reçu du N2O aux urgences, 71 % ne remplissaient pas les critères de jeûne ; le nombre de vomissements n'a pas été différent dans ce groupe (versus ceux qui étaient à jeûn) [502].

Un cas de pneumothorax après inhalations répétées pour toxicomanie a été publié [503].

Plusieurs cas de perte de la vision ont été observés en raison de la présence de gaz intra-oculaire dont le volume a été augmenté par le N2O [504,505].

#### **2.4.5. Inhibition de la méthionine-synthétase**

La revue de Bouilland [506] synthétise clairement la problématique : le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 (cobalamine) en oxydant son noyau cobalt. La vitamine B12 est le cofacteur de la méthionine-synthétase, enzyme nécessaire à la synthèse de la méthionine et du tétrahydrofolate (indispensable à la synthèse de l'ADN et de la myéline). La toxicité hématologique concerne surtout les expositions d'une durée supérieure à 24 heures. Néanmoins, la répétition brève sur de courtes périodes des inhalations de N2O peut aboutir à un effet cumulatif, surtout lorsque les fonctions hématopoïétiques sont déjà altérées, ou chez un patient carencé en vitamine B12...La tératogénicité du N2O mise en évidence chez le rat n'est pas extrapolable à l'homme [507,508]. La concentration et la durée d'exposition nécessaires pour l'apparition de ces différents effets indésirables sont inconnues chez l'homme.

Cependant en France, sur le plan réglementaire, il est recommandé d'abaisser à proximité du malade et du personnel les concentrations de protoxyde d'azote à moins de 25 ppm durant la phase d'entretien de l'anesthésie. Cette valeur recommandée de 25 ppm est fondée sur une étude publiée en 1976, où l'on a noté une réduction des performances psychiques et sensorielles, après une exposition de deux heures au N2O à une concentration de 50 ppm et l'absence d'effet à 25 ppm. Depuis cette étude a été contredite. De surcroît cette recommandation de 25 ppm se révèle difficile à respecter. À titre indicatif, et pour mieux l'appréhender, on notera que durant l'inhalation du mélange

équimolaire protoxyde d'azote et oxygène, le patient respire un gaz avec 500 000 ppm de protoxyde d'azote par m<sup>3</sup> (1 ppm = 1 cm<sup>3</sup>). Par ailleurs, aucune valeur moyenne d'administration (VMA), d'exposition (VME), pondérée sur huit heures par jour ou valeur limite d'exposition (VLE) n'a été fixée pour le protoxyde d'azote en France à ce jour. Enfin, le N<sub>2</sub>O a des effets sur l'environnement contribuant à la destruction de la couche d'ozone, même si le N<sub>2</sub>O médical contribue peu à cette pollution.

Plusieurs cas d'atteinte neurologique (réversible après supplémentation) ont été rapportés lors d'expositions très prolongées pour toxicomanie [509,510,511,512,513,514,515,516].

#### 2.4.6. Exposition du personnel soignant

Lors de 43 administrations, les taux d'exposition au N<sub>2</sub>O (avec un système d'évacuation des gaz) sont restés dans les limites réglementaires, aucune anomalie sanguine n'a été trouvée chez les infirmières en charge de l'administration [517].

Un total de 149 administrations de MEOPA a été réalisé chez 122 patients, soit avec un circuit d'administration en continu (CAC), soit avec un circuit d'administration à la demande (CAD), pendant deux périodes de 50 jours (23 journées d'administration + 26 journées sans administration). Les valeurs moyennes d'exposition (VME) pour huit heures d'exposition sont significativement plus basses avec le CAD qu'avec le CAC (15,3 ± 23,1 ppm versus 32,3 ± 25,1 ppm ; p < 0,05) [518].

Les concentrations sanguines d'homocystéine sont plus élevées et celles de vitamine B12 plus basses (sans être pathologiques) chez les infirmières travaillant en salle d'opération et exposées à des concentrations élevées de protoxyde d'azote. Ces différences sont plus marquées lors d'expositions à des concentrations supérieures à 180 mg/m<sup>3</sup>. Par contre, les concentrations en folates ne sont pas modifiées [447].

L'étude de 720 000 naissances extraites d'un registre suédois a montré que la fréquence des malformations fœtales congénitales n'est pas plus élevée chez les femmes qui ont reçu du protoxyde d'azote à l'occasion d'une anesthésie pour un acte chirurgical pendant le premier trimestre de leur grossesse [519,520] ; les concentrations inhalées par ces jeunes femmes étant 50 000 supérieures à celles inhalées par un soignant faisant inhaler du protoxyde d'azote à un patient.

### **Recommandations** **Utilisation du MEOPA lors de soins douloureux**

Le MEOPA est le produit de référence pour les actes et les soins douloureux chez l'enfant car il possède un ensemble de caractéristiques originales : rapidité et réversibilité d'action, effet antalgique et excellent profil « bénéfique/risque » (Grade A). Le MEOPA ne permet pas de couvrir tous les actes et soins douloureux. Selon les indications, l'âge de l'enfant et l'expérience de l'équipe, 10 à 30 % d'échecs sont observés. Les enfants de moins de 2 ans ont des effets beaucoup moins marqués.

Les principales utilisations du MEOPA sont :

- tout acte comportant une effraction cutanée (en association avec une anesthésie locale), pose de perfusion, ponction veineuse, ponction lombaire, myélogramme, injection intra-articulaire ; sondage vésical ; soin dentaire ; pansement de brûlure peu étendue et peu profonde (Grade A) ;
- pose de sonde gastrique ; endoscopie bronchique et digestive ; biopsie rénale, hépatique, musculaire (Grade B).

Toute prémédication (psychotrope, morphinique...) nécessite une vigilance accrue (Accord professionnel). Cependant, le risque respiratoire lié à la potentialisation par ces produits reste exceptionnel. La sécurité du MEOPA est maximale quand il est utilisé seul sans association médicamenteuse (Grade C).

L'auto-administration doit être privilégiée (Grade C). L'application du masque sur le visage peut induire une détresse majeure ; il faut éviter l'application de force. L'inhalation doit obligatoirement durer au moins 3 minutes, sans fuite entre le masque et le visage. Un accompagnement verbal durant l'inhalation est recommandé. Il faut observer le patient en permanence. La préparation du

patient est essentielle : les effets du MEOPA et la réalisation du geste doivent être expliqués.

Les effets indésirables sont généralement réversibles en quelques minutes à l'arrêt du traitement : les nausées et vomissements sont sans incidence clinique (les réflexes laryngés sont présents), parfois une sédation plus profonde est observée. Une administration répétée et/ou prolongée peut entraîner un état de « mieux-être » pouvant conduire à une utilisation abusive.

L'administration doit être faite dans des locaux adaptés, par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé et dont les connaissances sont périodiquement réévaluées.

En cas d'administrations prolongées dans un lieu fixe, un système d'évacuation des gaz doit être mis en place. A défaut, une aération régulière des locaux et l'utilisation d'une bouteille mobile permettant des administrations au lit du patient ou dans des locaux différents représentent deux mesures simples qui permettent de contrôler les problèmes liés à l'exposition professionnelle au N<sub>2</sub>O. Moyennant ces précautions, il n'a pas été observé d'effet notable pour le personnel soignant en lien avec l'utilisation intermittente occasionnelle du MEOPA.

#### Points non résolus :

Cette revue de la littérature ne permet pas de trancher sur les points suivants :

- Existe-t-il un seuil d'âge minimum pour utiliser le MEOPA ?
- En cas d'associations médicamenteuses (psychotrope, benzodiazépine, morphinique) pouvant exposer à une sédation profonde, quel type de surveillance (monitoring, délai de sortie...) faut-il mettre en place ? les conditions de jeûne doivent-elles être respectées ?
- A partir de quel seuil d'exposition, faut-il supplémenter les patients en vitamine B12, en folates ?

## **2.5. LA KETAMINE**

La kétamine possède un profil particulièrement original : les réflexes de protection laryngée sont maintenus voire amplifiés, la respiration spontanée, le système cardio-vasculaire ne sont pas déprimés. On observe une déconnexion thalamo-corticale associée à une activation du système limbique [521]. Une dissociation de l'état de conscience est observée : le patient garde les yeux ouverts « transe cataleptique » et ne réagit pas aux stimulations sensorielles notamment nociceptives (analgésie puissante).

- Pharmacodynamique de la kétamine chez l'enfant

Une étude récente sur 43 enfants non anesthésiés aux urgences pédiatriques a montré des paramètres pharmacodynamiques superposables à ceux de l'adulte [522] :

- la concentration plasmatique de 1 mg.l<sup>-1</sup> est atteinte en 3 à 4 minutes chez 95 % des enfants ayant reçu par voie IV une dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup> ; la profondeur de la sédation est modérée de niveau 3 sur une échelle de 5 niveaux (0 = ne répond pas aux stimuli ; 5 = complètement éveillé) ; le « réveil » survient en moyenne en 10 minutes ,
- la concentration plasmatique de 1,5 mg.l<sup>-1</sup> est atteinte en 3 à 4 minutes chez 95 % des enfants ayant reçu par voie IV une dose de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> ; la profondeur de la sédation est un plus élevée de niveau 2 sur une échelle de 5 niveaux ; le « réveil » survient en moyenne en 15 minutes.

- Différentes posologies, différentes utilisations

Classiquement, les posologies préconisées pour l'anesthésie générale sont de l'ordre de 2 à 3 mg.kg<sup>-1</sup> par voie IV et de 5 à 10 mg.kg<sup>-1</sup> pour la voie IM [523].

La kétamine grâce son très haut niveau de sécurité est le produit de référence pour l'anesthésie générale (AG) dans les situations précaires et dans les pays pauvres [524].

Pour les actes douloureux, les posologies utilisées et préconisées sont généralement inférieures de moitié à celles utilisées pour une AG : une première injection IV de 0,33 à 1 mg.kg<sup>-1</sup>, puis des réinjections pour obtenir le niveau de sédation et d'immobilité nécessaires à la réalisation du soin.

La kétamine est également utilisée à des doses très basses (de l'ordre de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>) pour obtenir une épargne morphinique en postopératoire ou pour ses propriétés anti-NMDA (N méthyl D Aspartate) en cas de douleur chronique [525]. Une littérature très abondante témoigne de l'efficacité de la kétamine. La discussion porte sur les conditions d'utilisation de cette molécule, de formation des soignants et de surveillance des patients.

- Quel médecin peut utiliser la kétamine ? une polémique USA/Grande-Bretagne

Un débat international porte sur la sécurité de la kétamine et principalement son utilisation par des non anesthésistes ; il « oppose » les urgentistes US [526,394] aux anesthésistes pédiatriques anglais [527,528].

Pour les urgentistes US :

L'expérience considérable acquise aux urgences sur des milliers d'enfants, atteste de l'efficacité et de la très grande sécurité du produit lorsqu'il est utilisé par des médecins compétents (formés et entraînés). Les critères de formation et de compétence sont très variables selon la spécialité et le pays. La distinction principale entre anesthésistes et non-anesthésistes n'est pas pertinente car de grandes différences de formation existent chez les non-anesthésistes. Les effets indésirables rapportés dans la littérature surviennent surtout en fonction des compétences et non des fonctions des médecins. Le développement des protocoles de sédation est une nécessité éthique chez l'enfant ; l'extension actuelle des besoins ne peut être couverte par les médecins anesthésistes-réanimateurs [529].

Pour les anesthésistes-réanimateurs anglais :

La kétamine, le propofol, le thiopental, les agents halogénés, le fentanyl, le sufentanil et le remifentanil doivent être utilisés à l'hôpital par des médecins ayant une véritable expérience et compétence en anesthésie ou en réanimation pédiatrique. Le niveau de sécurité requis aux urgences pédiatriques US n'est pas atteint en Grande-Bretagne et ne permet pas l'utilisation de ce produit par des non anesthésistes. Cependant, les pratiques ont beaucoup évolué ces dernières années ; l'utilisation de la kétamine s'est diffusée « les médecins qui réalisent des soins douloureux sous kétamine doivent pouvoir gérer une complication respiratoire éventuelle, même rare » [530]. Un groupe de travail a été mis en place associant le College d'Emergency Medicine, le Royal College of Anaesthetists, et l'Association of Pediatric Anaesthetists pour élaborer des recommandations communes.

- Des pratiques et des réglementations très variables selon les pays

La réglementation et les recommandations sont très variables d'un pays à l'autre : l'utilisation de la kétamine à petite dose par des non anesthésistes-réanimateurs est largement pratiquée aux USA et en Australie ; l'agence nationale accréditant les hôpitaux US l'a intégré dans ses critères [521].

En France, en dehors des blocs opératoires, la kétamine est utilisée par les médecins urgentistes, principalement en préhospitalier (transport médicalisé) aux doses anesthésiques.

- Difficultés méthodologiques

Une des difficultés de ce travail consiste à élaborer des recommandations sur l'utilisation d'un produit dont l'efficacité et la bonne tolérance sont bien documentées (avec des études de très bon niveau) ; ces données rassurantes sont liées au profil pharmacologique de la kétamine mais aussi à la qualité de l'environnement hospitalier (compétence médicale...) dans lequel le produit est utilisé.

### **2.5.1. Les recommandations basées sur le niveau de preuve**

Recommandations australiennes de 2006 : Management of procedure-related pain in children and adolescents [531]

Sur 900 articles initialement sélectionnés (1990 – mars 2004), 390 ont été analysés.



- **Recommandations**

La kétamine doit être utilisée par des médecins compétents en réanimation respiratoire et sachant gérer l'«airway» d'un enfant. Ils doivent également être entraînés et connaître les effets habituels de la kétamine, ses contre-indications et les effets indésirables possibles. La personne qui administre la sédation ne doit pas être la même que celle qui réalise le soin douloureux.

Le matériel doit comporter le nécessaire de réanimation avec oxygène, matériel pour ventilation artificielle et aspiration, défibrillateur et médicaments pour la gestion d'un arrêt cardiaque. Un monitoring sera assuré avec mesures de la fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle, oxymètre de pouls et niveau de conscience.

La kétamine IV doit être injectée lentement (> 1 min) et titrée avec une posologie de 0,5-1,5 mg.kg<sup>-1</sup> ; per os, la posologie recommandée est de 5 -10 mg.kg<sup>-1</sup>.

L'âge minimal de la prescription est fixé à 6 mois.

- **Indications :**

- pose de cathéter central,
- sutures difficiles,
- myélogramme,
- biopsie rénale.

- **Contre-indications :**

- enfant âgé de moins de 6 mois,
- hypertension intracrânienne ou intra-oculaire,
- HTA, une maladie thyroïdienne, une porphyrie, une crise d'asthme en cours ou une infection des voies aériennes supérieures évolutives.

### Recommandations anglaises

La kétamine ne figure pas parmi les recommandations de bonne pratique clinique du traitement des douleurs que ce soit dans les recommandations écossaises concernant la sécurité de la sédation de l'enfant pour les actes diagnostiques et thérapeutiques [392] en dehors de la pratique par des anesthésistes ou celles de la société anglaise des anesthésistes pédiatriques [532,533].

## **2.5.2. Autres revues de la littérature**

Recommandations françaises de 2003 : Les douleurs provoquées par les soins chez l'enfant ; bonnes pratiques basées sur l'évidence et recommandations [534].

Au total, 134 références ont été analysées. Les auteurs concluent « la littérature est en faveur de l'utilisation de la kétamine avec de petites doses initialement (titration), les incidents étant plus importants au-delà de 2 mg.kg<sup>-1</sup>, avec majoritairement des problèmes respiratoires, et un temps de récupération plus long. Les combinaisons morphinique-sédatif sont à réserver à des médecins formés » ; « l'organisation, des formations, des protocoles jouent un rôle important pour minimiser les risques. Les effets indésirables graves sont liés aux posologies (> 2 mg.kg<sup>-1</sup>), mais aussi au lieu de réalisation du soin, avec un risque majoré en dehors du milieu hospitalier [535], et aux associations médicamenteuses avec un risque augmenté au-delà de 3 médicaments associés [536] ».

La recommandation finale souligne l'intérêt de trois produits pour leur rapport sécurité/efficacité : la crème EMLA, la kétamine IV à petites doses et le MEOPA.

Revue américaine de 2006 : Analgésie des gestes douloureux chez l'enfant [394]

Cet article (126 références) paru dans le Lancet insiste largement sur la grande sécurité de la kétamine à petites doses : aucune inhalation pulmonaire du contenu gastrique n'a été signalée en 30 ans d'utilisation régulière ; il est préconisé une utilisation par des médecins non anesthésistes possédant les compétences nécessaires (connaissance du mécanisme d'action, des contre-indications, de la gestion des effets indésirables...).

- **Recommandations**

Injection IV : 1 à 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> en injection lente (> 1 minute) ; possibilité de réinjecter toutes les 10 minutes.

IM : 4-5 mg.kg<sup>-1</sup> ; possibilité de réinjection (2-4 mg.kg<sup>-1</sup>) après 10 minutes.

Il faut privilégier l'utilisation de kétamine (par rapport aux autres agents sédatifs) pour réaliser des soins douloureux en urgence.

Recommandations américaines de 2004 : Recommandations de bonnes pratiques pour l'utilisation de la kétamine aux urgences [521]

- **Recommandations**

Les anesthésistes-réanimateurs, les médecins urgentistes et les pédiatres réanimateurs peuvent utiliser la kétamine car ils possèdent les compétences nécessaires. Chaque hôpital doit fixer des critères de formation et de maintien des compétences pour les autres professionnels autorisés à utiliser la kétamine. Deux professionnels sont nécessaires, dont un doit observer le déroulement du soin avec attention jusqu'à la récupération clinique complète.

Le respect d'un jeûne minimum de 3 heures avant un repas complet n'est pas une contre-indication validée par la littérature.

La nécessité d'associer de l'atropine est controversée ; elle est prescrite à la dose de 0.01 mg.kg<sup>-1</sup> si besoin.

Il n'existe pas de données montrant que la voie IM soit plus « dangereuse » que la voie IV, ni de cas rapportés dans lesquels la voie IV aurait permis d'éviter un quelconque effet indésirable. Le choix est laissé au praticien qui réalise le soin (un accès veineux pouvant être mis en place rapidement si besoin).

- **Posologie**

Injection IV : 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> en injection lente (1 minute) ; possibilité de réinjecter des bolus supplémentaires de 0,5-1 mg/kg si la posologie initiale est insuffisante ou si l'acte se prolonge.

IM : 4-5 mg.kg<sup>-1</sup> ; possibilité de réinjection (2-5 mg.kg<sup>-1</sup>) après 5 à 10 minutes si la posologie initiale est insuffisante ou si l'acte se prolonge.

- **Indications**

Actes douloureux de courte durée nécessitant une immobilisation de l'enfant : suture sur le visage, pansement de brûlure, réduction de fracture, incision drainage d'abcès, pose de cathéter central, drain thoracique, examen clinique d'un enfant suspect d'agression sexuelle.

- **Contre-indications**

- Absolues (les risques sont toujours supérieurs aux bénéfices) :

- enfant de moins de 3 mois,
- enfant psychotique (suspicion ou diagnostic avéré).

- Relatives (les risques peuvent être supérieurs aux bénéfices) :

- enfant de 3 à 12 mois,
- acte impliquant une stimulation du pharynx postérieur (risque de laryngospasme),
- «airway» instable (chirurgie trachéale, sténose trachée), préciser en Français
- infection des voies aériennes,
- maladie cardio-vasculaire (insuffisance cardiaque, HTA...),
- traumatisme crânien avec perte de connaissance,
- hypertension intra-crânienne,
- glaucome, traumatisme du globe,
- porphyrie, maladie thyroïdienne.

Revue anglaise de 2004 : Utilisation de la kétamine aux urgences pédiatriques pour la sédation analgésie [537]

Cette revue de la littérature (72 références de 1966 à 2004) synthétise les données des essais rapportant des effets indésirables avec la kétamine. L'analyse de 2751 administrations de kétamine (principalement IM) issues de 9 études montre un niveau de sécurité particulièrement élevé. Le profil de sécurité de la kétamine la rend utilisable dans les services d'urgences, si les médecins présents peuvent gérer un effet indésirable rare mais grave, la présence d'un anesthésiste n'est pas nécessaire. Du fait de l'utilisation de plus en plus répandue au Royaume-Uni de cette sédation, ils recommandent la mise en place d'un audit national prospectif.

### Revue de la littérature de 1990

Une revue porte sur 11 589 administrations de kétamine pour les actes douloureux chez l'enfant [538]. L'analyse de 97 études montre également un niveau de sécurité particulièrement satisfaisant.

Recommandations américaines de 2007 : Conférence de consensus sur les délais de jeûne nécessaire à respecter avant une sédation aux urgences [539]

Le tableau ci-après précise les délais de jeûne selon 4 critères :

- état clinique de l'enfant,
- type de prise orale dans les 3 dernières heures,
- type et la profondeur de la sédation,
- niveau d'urgence de l'acte.

Dans cet algorithme, la sédation « dissociative » (celle obtenue avec la kétamine) peut être pratiquée chez un enfant non à jeun dans la grande majorité des cas.

**Tableau 3 : Délais de jeûne nécessaire à respecter avant une sédation aux urgences**

Standard-risk patient <sup>a</sup>		Procedural Urgency <sup>b</sup>			
Oral intake in the prior 3 hours	Emergent Procedure	Urgent Procedure	Semi-Urgent	Non-Urgent	
Nothing	All levels of sedation	All levels of sedation	All levels of sedation	All levels of sedation	<b>Procedural sedation and analgesia targeted depth and duration<sup>c</sup></b> ↑ Minimal sedation only ↑ Dissociative sedation; brief or intermediate-length moderate sedation ↑ Extended moderate sedation ↑ Brief deep sedation ↑ Intermediate or extended-length deep sedation ↓ Increasing potential aspiration risk ↓
Clear liquids only	All levels of sedation	All levels of sedation	Up to and including brief deep sedation	Up to and including extended moderate sedation	
Light snack	All levels of sedation	Up to and including brief deep sedation	Up to and including dissociative sedation; non-extended moderate sedation	Minimal sedation only	
Heavier snack or meal	All levels of sedation	Up to and including extended moderate sedation	Minimal sedation only	Minimal sedation only	
Higher-risk patient <sup>a</sup>		Procedural Urgency <sup>b</sup>			
Oral intake in the prior 3 hours	Emergent Procedure	Urgent Procedure	Semi-Urgent	Non-Urgent	
Nothing	All levels of sedation	All levels of sedation	All levels of sedation	All levels of sedation	
Clear liquids only	All levels of sedation	Up to and including brief deep sedation	Up to and including extended moderate sedation	Minimal sedation only	
Light snack	All levels of sedation	Up to and including dissociative sedation; non-extended moderate sedation	Minimal sedation only	Minimal sedation only	
Heavier snack or meal	All levels of sedation	Up to and including dissociative sedation; non-extended moderate sedation	Minimal sedation only	Minimal sedation only	

Brief: <10 minutes  
 Intermediate: 10-20 minutes  
 Extended: >20 minutes

Figure. Prudent limits of targeted depth and length of ED procedural sedation and analgesia according to pre-sedation assessment of aspiration risk

### 2.5.3. Autres études cliniques

Quatorze études de sécurité et d'efficacité ont évalué la kétamine seule IM ou IV (tableau 4).

Les posologies de kétamine utilisées dans la littérature varient de 0,5 à 4 mg.kg<sup>-1</sup> dose totale pour un soin, avec majoritairement des protocoles prévoyant une première injection (0,33 à 1,5 mg .kg<sup>-1</sup> le plus souvent) puis des réinjections en selon les besoins. Avec 1 mg.kg<sup>-1</sup>, environ la moitié des soins nécessite des réinjections. La dose nécessaire ne dépend pas du type de soin. Il n'existe pas d'étude prospective comparant ces différentes posologies.

Quatre études comparent des posologies et/ou des voies d'administration (tableau 5).

Deux études comparent l'association kétamine midazolam à d'autres médicaments (tableau 6).

Deux études évaluent les effets de la kétamine orale (tableau 7).

1 **Tableau 4 : Etudes de sécurité et d'efficacité pour la kétamine seule IM ou IV**

2

Auteur	Type d'étude Nb gestes, efts/ âges,	Type de gestes, lieu	Posologies	Résultats	Effets indésirables
Green, 2001 [561]	Rétrospective 442 gestes  52 enfnts < 6 mois 15 enfnts < 3 mois	Soins intensifs réanimation Endoscopies digestives cathéter central Fibro dig haute Pansement	Kétamine IV Doses médiane 1 <sup>ère</sup> injection 1,25 mg/kg Dose médiane totale 1,88 mg/kg Kétamine IM Dose médiane initiale 3,06 mg/kg	Kétamine IM : dose suffisante dans 57% des cas	0,02% laryngospasmes (1 détresse respiratoire préalable ; 6 fibroscopie dig hautes) 5 dyspnées facilement réversibles avec positionnement de la tête 1 apnée 2 vomissements pdt soin 9 vomissements après soin 0,02% agitation
Green, 2004 [526]	Rétrospective 636 gestes	Endoscopie digestive 86%	Kétamine IV n=625 Doses médiane 1 <sup>ère</sup> injection 1 mg/kg Dose médiane totale 1,34 mg/kg  Kétamine IM n= 11 Dose médiane initiale 3,06 mg/kg Mida 0,1 mg/kg Kétamine IV 1 mg/kg +/- 0,5 mg/kg (52%)	Kétamine IV : 1 dose suffisante : 48,6%  Nécessité d'un autre sédatif associé : 15%  Sédation insuffisante : 1,1%	9,5% laryngospasmes (tous durant endoscopie) 13% < 6 ans 3,6% > 6 ans 4,1% vomissements 2,4% agitations 1,3% dyspnée transitoire 0,5% dépression respiratoire 0 bradycardie 6,7% hypoxie
Dachs, 1997 [540]	N =30 enfants  18 mois à 8 ans	Sutures Corps étrangers 1 PL	Kétamine IV 1 mg/kg +/- 0,5 mg/kg en 30-60 secondes 6/11 premiers ont nécessité une ou deux administrations supplémentaires ; les 19 enfants suivants : Kétamine IV 1,5 mg/kg	Effet dissociatif en deux minutes  Délai moyen récupération 25 minutes  Tous les parents sont d'accord pour une 2 <sup>ème</sup> geste dans les mêmes conditions	Pas de désaturation <93% 13% agitations au réveil Suivi tél entre 2 <sup>ème</sup> et 6 <sup>ème</sup> jour 1 vomissement 9 ataxies (durée 0,5 à 2 heures)
Gloor, 2001 [560]	Rétrospective  N = 200 enfants successifs de 1 à 16 ans	Sutures, réduction de fracture, corps étrangers, pansements brûlures  Urgences ambulatoire	Midazolam 0,5 mg/kg oral ou rectal (maxi 10mg) puis Kétamine IV 3 mg/kg +/- 1 mg/kg si mvts + midazolam 0,05 mg/kg  Jeûne 2 heures avant	10,5% avaient une infection respiratoire au moment du soin  dose moyenne de kétamine reçue : 20 mg/kg/h ; durée moyenne du soin : 19 min durée moyenne de récupération 100 min délai moyen pour sortie : 130 min	1,5% (3) laryngospasmes ; 1 intubation nécessaire 12,5% apnées 10,5% désaturation < 90% 12% O2 nécessaire 2,5% ventilation masque 3,5% hypersalivation 30% vomissements 20% tr. visuels 2% confusion, logorrhée, anxiété après la sortie

					65,7% aucun symptôme, 24,7% vomissements 6% vertiges 2% troubles du comportement
Karapinar, 2006 [541]	Rétrospective 356 gestes N =227 enfants 4 à 18 ans	Myélogramme ponction biopsie osseuse cathéter central	Midazolam 0,05 mg/kg Kétamine IV 1 mg/kg + réinjections		4,8% complications respiratoires 1 intubation
Bleiberg, 2007 [542]	Rétrospective N = 72 enfants	Fractures, plaies	Midazolam 0,05 mg/kg Kétamine IV : 0,5 mg/kg réinjections jusqu'à 2 mg/kg	Sédation adéquate 97% Sédation correcte avec une dose initiale ≤ 1 mg/kg : 88%	
Evans, 2005 [543]	Rétrospective N = 58 enfants 1 à 13 ans 119 gestes	PL ; biopsie ostéo médullaire	Kétamine IV titrée jusqu'à 2 mg/kg A partir de quelle dose ??	Dose moyenne utilisée : 1,3 mg/kg  Satisfaction 100%	1,7% hypoxies < 94% 54% HTA
Meyer, 2003 [544]	Prospective 183 gestes chez 63 enfants âge moyen 9,2 ans	Hémato-onco	Kétamine IV : 1 mg/kg puis réinjections 0,33 mg/kg  + midazolam 0,1 mg/kg	Efficacité 95,7%  Temps moyen récupération 45 min	5,4% hypoxies O2 simple 3,3% hypersalivation 1 laryngospasme
Meyer, 2004 [545]	Prospective N = 25 enfants 92 procédures	Hémato-onco 58 PL 34 ponction biopsie osseuse	Kétamine 0,5 – 1 mg/kg puis réinjections 0,33 mg/kg si nécessaire pour obtenir la sédation  + midazolam 0,1 mg/kg	Sédation adéquate 95,7%  Très grande variation des doses de kétamine pour obtenir la sédation, non liée au type de geste	
Green, 1998 [559]	Rétrospective N = 1022 enfants 431 fiches remplies	Urgences Fracture Suture	Kétamine IM 4 mg/kg	Sédation acceptable : 98 % Temps de récupération: 110 min	Problème airway :1.4%: laryngospasme (n = 4) apnée (n = 2) dépression respiratoire (n = 1). vomissements : 6.7% agitation modérée:17.6% agitation severe : 1.6%
Holloway, 2000 [546]	Prospective N = 100 enfants de 1 à 12 ans 3 de moins de 1 an	urgences	Kétamine IM 5 mg/kg, puis doses additionnelles si nécessaire (5 enfants): moyenne : 5,54 mg/kg IM		Pendant récupération 6% agitations 14% vomissements après la sortie 12% vomissements 15% ataxie 2% agitation/cauchemars après 24 heures : aucun effet ind
McGlone, 2004 [547]	Etude de sécurité N = 501 enfants de 0	Urgences	Kétamine IM 2 mg/kg (n= 310)	Temps moyen procédure 18 min	7 cas : SaO2<93% (toutes avec 2,5 mg/kg)

	à 12 ans âge moyen 3,6 ans, médiane 3	Plaies Sutures Abscesses corps étrangers	2,5 mg/kg (n= 191) + atropine 0,01 mg/kg  26 enfants : deuxième dose	Temps médian jusqu'à sortie 85 minutes  Présence inf formée et senior connaissant les manœuvres de réa  Aucun souvenir Contention nécessaire 2%	1 laryngospasme 8 aspirations voies aériennes (dont 5 lèvres et bouche) 17% vomissements 6,8% hypertonie musculaire 2% cauchemars et troubles du sommeil
Acworth, 2001[548]	Prospective randomisée simple aveugle N = 53 enfants de 6 mois à 12 ans	Sutures, corps étrangers	Kétamine iv 1 mg/kg puis réinjections maxi 2mg/kg (+mida) + midazolam IV n=26 versus Mida intra-nasal seul (0,4 mg/kg aérosol) n= 27	- Sédation meilleure avec association – Kétamine midazolam, et plus rapide (2 minutes) (p=0,006) - Satisfaction parents et médecins meilleure (p=0,02) - 95% accord pour prochain soin avec Kétamine midazolam versus 78% groupe midazolam nasal seul-(p=0,1)	0 laryngospasme 0 dysphorie 1 désaturation (avec ketamine) 17 mouvements anormaux 2 vomissements
Ellis, 2004 [549]	Prospective enquête de sécurité N = 89 enfants t	Sutures Pansements Ablation corps étrangers Drainage abcès	Kétamine IM 4 mg/kg + atropine  si sédation insuffisante, réinjection de 2 mg/kg 10 minutes plus tard (4,5%)	91% des enfants : durée moyenne du soin : < 15 min soin le plus long : 37 min  temps de récupération moyen 101 min (20-430), avant retour au domicile  temps de récupération complète <2h : 26% 2,1-6h : 28% 6,1-12 : 19% 12,1-24 : 15% >24h : 12%  96% parents satisfaits 94% seraient d'accord pour un deuxième soin dans les mêmes conditions	Aucun effet indésirable grave Effets indésirables <u>pendant soin</u> : 1 vomissements 1 pleurs, toux <u>Après surveillance</u> : 11% vomissements 2% nausées 2% hallucinations 7% agitation <u>Tardives</u> (dans les 48h) : 40% vertiges 26% douleur au site d'injection 26% troubles coordination 19% nausées 18% troubles du sommeil 17% troubles du comportement 14% agitation 13% vomissements 9% cauchemars

1 **Tableau 5 : Etudes comparant des posologies et/ou des voies d'administration**

2

Auteur	Type d'étude Nb gestes, efts/ âges,	Type de gestes, lieu	Posologies	Résultats	Effets indésirables
Ozdemir, 2004 [550]	N = 73 enfants : 3 groupes (24 , 24 et 25 enfants)	Gestes invasifs oncologie	Kétamine IV 1 mg/kg (+ mida IV 0,05-0,1 mg/kg) Ou Kétamine po 3 mg/kg (+ mida po 0,5 mg/kg) Ou Kétamine rectale 3 mg/kg (+ mida po 0,5 mg/kg)	Sédation « optimale » identique dans les trois groupes (78%)  Aucun échec  Satisfaction parents IV 68%, po 71%, IR 75%	Pas d'apnée Pas de ventilation nécessaire 12% hallucinations  Groupe IM : récupération plus lente
McCarthy, 2000 [551]	N = 114 enfants de 12 mois à 10 ans (moyenne 5,3 ans)	Fractures	Kétamine 2 mg/kg IV ou 4 mg/kg IM  + midazolam chez 41 enfants		SaO2<90%: 2; O2 nécessaire Dysphorie : 1 (midazolam nécessaire) 7% vomissements
Roback, 2006 [552]	Randomisée N = 225 enfants de 14 mois à 15 ans (âge moyen 8 ans)	Urgences	Kétamine IV 1 mg/kg  Versus  Kétamine IM 4 mg/kg	Indice de satisfaction identique Temps de sédation plus long avec IM Douleur semble moindre avec IM	Effets indésirables identiques  Vomissements plus fréquents avec IM
Cheuk, 2005 [553]	Rétrospective N = 112 enfants de 15 mois à 17 ans  369 gestes	Hémato-oncologie  PL ; Myélo ; ponction biopsie osseuse ; ablation cathéter ; biopsies cutanées	Kétamine IV 1 mg/kg + midazolam IV 0,1 mg/kg  puis si nécessaire, réinjections, doses maxi Kétamine IV 4 mg/kg + midazolam IV 0,4 mg/kg	Doses nécessaires plus élevées chez enfants plus jeunes	Effets doses dépendants : agitations et désaturations plus importantes si diazepam >0,3 mg/kg  Agitation : garçons>filles
Sherwin, 2000 [554]	Prospective randomisée double-aveugle N = 104 enfants de 1 à 15 ans	Urgences  Fractures Sutures	Kétamine IV 1,5 mg/kg Avec midazolam IV 0,05 mg/kg (maxi 2 mg) n=53 ou placebo n=51	Pas de différence qu'il y ait du midazolam ou non	Effets indésirables non différents 12% agitation avant soin 11% agitation après le soin 26 à 30% pleurs  7 à 9% hallucinations

3

1 **Tableau 6 : Etudes comparant l'association kétamine - midazolam à d'autres médicaments**

2

Auteur	Type d'étude Nb gestes, efts/ âges,	Type de gestes, lieu	Posologies	Résultats	Effets indésirables
Kennedy, 1998 [555]	260 enfants de 5 à 15 ans (130 par groupe)	Réduction de fracture	Kétamine - midazolam versus fentanyl - midazolam Midazolam : 0,1 mg/kg/3min (maxi 0,3 mg/kg) jusqu'à fermeture yeux pour tous Kétamine : 0,5 mg/kg/3min (maxi 2 mg/kg) jusqu'à diminution de la réponse verbale Si sédation insuffisante : ré-administrations - ou Fentanyl (jusqu'à 2 µg/kg) Si insuffisant : considéré comme échec	Pendant réduction anxiété moindre avec kétamine pour enfants et parents douleur moindre avec kétamine d'après les parents  Souvenir réduction ???	Avec kétamine : Temps de récupération plus long Kétamine versus fentanyl Hypoxie 6% vs 25% O2 nécessaire 10% vs 20% Vomissements 4% vs 0 % échecs ? Moins d'hypoxie : 6%
Marx, 1997 [556]	Randomisée, cross-over 18 enfants 2 à 18 ans	PL, myélogramme, BOM  2 observateurs : OSBD Enfant, parents, inf., médecin : EVA	Kétamine - midazolam versus mépéridine - midazolam :  - Midazolam 0,05 mg/kg – atropine puis kétamine 1,5 mg/kg iv en 3 min ; +/- K 0,5 mg/kg (11/18) - Mépéridine 2 mg/kg – midazolam 0,1 mg/kg +/- mida 0,03mg/kg (9/18)	Kétamine : score de détresse par observateur plus bas Notes douleur et peur : non significatif Gestes impossibles : 1 kétamine - 4 mépé  H24 : Kétamine : rêves éveillés 6% J7 : aucun souvenir du geste  Préférence par parents et enfants pour kétamine : 12/18	Kétamine : moins d'effets indésirables Hypotension bradycardie 16,6% (vs 55,6%) Réactions stéréotypées 33% : appels à l'aide, bouche sèche, envie d'uriner, diplopie, perceptions altérées, congestion nasale (durée moy 30 min) Pas d'hypoxie, pas d'apnée

3

4 **Tableau 7 : Kétamine orale**

5

Auteur	Type d'étude Nb gestes, efts/ âges,	Type de gestes, lieu	Posologies	Résultats	Effets indésirables
Horiuchi, 2005 [557]	Prospective randomisée 55 enfants de 2 à 6 ans	prémédication avant le bloc	Kétamine par v transmuqueuse buccale : 50 mg Midazolam oral 0,5 mg/kg	Coopération et sédation moindres dans le groupe kétamine	
Younge, 2001 [558]	Prospective randomisée en double aveugle 59 enfants de 1 à 7 ans	Sutures	Kétamine 10 mg/kg Ou Midazolam oral : 0,7 mg/kg	Tolérance à l'anesthésie locale meilleure avec kétamine  Score de sédation plus faible avec kétamine  Délai de sortie identiques : 105 à 110 minutes	<u>Midazolam</u> : agitation inconsolable : 6 vomissements : 2 laryngospasme : 0 désaturations < 94% : 2  <u>Kétamine</u> : dysphorie : 0 vomissements : 6 désaturation < 94% : 1  A S2 :36% perturbations du comportement dans les deux groupes : 48% avec midazolam et 25% avec kétamine



#### 2.5.4. Sécurité d'emploi de la kétamine

- Laryngospasme

Sur les 11589 administrations de kétamine colligées dans 97 articles, le risque de laryngospasme est de 0,02% ; seulement 2 intubations ont été réalisées, sans qu'il soit possible d'en préciser la pertinence de l'indication [526].

L'incidence des laryngospasmes est de 0,4% dans une série de 431 enfants recevant 4 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine IM [559]. Parmi les trois cas de la série de Gloor [560], 2 enfants avaient ou avaient eu dans les semaines précédentes une infection respiratoire.

Une incidence plus élevée (9,5%) de laryngospasme est observée lors de 636 sédations réalisées par des pédiatres gastro-entérologues pour des fibroscopies digestives hautes. Aucun enfant n'a inhalé ou eu des effets graves persistants. Cette augmentation est liée à l'exacerbation des réflexes laryngés, bien connus avec la kétamine [561].

- Apnée

Quelques cas exceptionnels ont été rapportés avec la kétamine IM [562,563,564].

- Surdosage

Plusieurs cas de surdosage ont été rapportés avec 5 fois (n = 3), 10 fois (n = 5) et 100 fois (n = 1) la dose habituelle, et avec un maintien de la fonction respiratoire [565].

#### 2.5.5. Associations de la kétamine avec d'autres médicaments

- Pas de bénéfice à associer atropine et kétamine [566]

Une étude prospective a porté pendant 3 ans sur 1 090 sédations avec kétamine dont 947 (86.9%) sans atropine ; des problèmes mineurs d'« airway » sont survenus dans 3.2% des cas. Une aspiration pour hypersalivation est nécessaire dans 4.2% des cas sans nécessité de manœuvre supplémentaire.

- Pas de bénéfice à associer benzodiazépine et kétamine

Chez 104 enfants de 1 à 15 ans (étude randomisée en double-aveugle), l'association de midazolam à la kétamine n'a pas modifiée le niveau de sédation ni le temps de récupération, ni l'agitation [567].

Une étude de niveau 2 (cross-over) chez 16 enfants ayant eu un myélogramme avec kétamine ± diazepam ne montre pas de différence en terme d'efficacité et d'effets indésirables [568].

Chez 266 enfants (4,5 - 16 ans), l'association de midazolam ne montre pas de bénéfice sur la sédation et la satisfaction mais les vomissements et les hypoxies étaient plus importants dans le groupe midazolam [569].

#### Conclusion

Pour la réalisation de soins et d'actes douloureux, il n'existe pas en France de recommandations permettant de faire bénéficier les enfants d'une sédation analgésie plus puissante que le MEOPA dont l'efficacité est inconstante.

La kétamine possède un profil pharmacologique original : les réflexes de protection laryngés sont maintenus, la respiration spontanée, le système cardio-vasculaire ne sont pas déprimés, l'analgésie est puissante.

La kétamine IV à petites doses ( $< 2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) est efficace pour les actes douloureux. L'injection initiale de 1 à  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  doit être réalisée en 1 minute. Si la dose initiale est insuffisante, il faut utiliser des réinjections de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

La voie IM ( $< 4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) est une alternative mais le délai de récupération est retardé.

Il n'est pas nécessaire d'associer de l'atropine pour diminuer l'hypersalivation. Il n'est pas nécessaire d'associer une benzodiazépine.

Avec ces posologies, sans association médicamenteuse et moyennant un environnement adapté\*, le niveau de sécurité est très satisfaisant.

Le délai de jeûne est variable selon l'urgence, la durée du geste, les facteurs de risque du patient.

#### **Indications :**

- échec du MEOPA,
- actes douloureux de courte durée nécessitant une immobilisation de l'enfant (suture sur le visage, pansement de brûlure, réduction de fracture, incision drainage d'abcès, pose de cathéter central...).

#### **Contre-indications :**

Absolues (les risques sont toujours supérieurs aux bénéfices)

- enfant de moins de 3 mois,
- enfant psychotique (suspicion ou diagnostic avéré).

Relatives (les risques peuvent être supérieurs aux bénéfices)

- enfant de 3 à 12 mois,
- acte impliquant une stimulation du pharynx postérieur (risque de laryngospasme) «airway» instable ou potentiellement obstructif (macroglossie, chirurgie trachéale, sténose trachéale),
- infection des voies aériennes,
- maladie cardio vasculaire (insuffisance cardiaque, HTA...),
- traumatisme crânien avec perte de connaissance,
- hypertension intracrânienne,
- glaucome, traumatisme du globe,
- porphyrie, maladie thyroïdienne.

Il est souhaitable de développer des études permettant de préciser l'efficacité et la tolérance de l'association MEOPA / kétamine à des doses inférieures à  $1.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  IV et à  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  IM. La potentialisation des effets de la kétamine par le MEOPA devrait pouvoir permettre d'en diminuer la posologie.

\* Conditions nécessaires assurant la sécurité de l'utilisation de la kétamine par des médecins non anesthésistes :

L'enfant - évaluation médicale préalable de l'enfant :

- les médicaments associés,
- les antécédents médicaux,
- vérification de la perméabilité des voies aériennes supérieures.

L'environnement hospitalier :

- surveillance adaptée durant un délai minimum de 2 heures (infirmière, monitoring : oxymètre de pouls, pression artérielle),
- formation régulière de l'équipe aux critères de surveillance,
- élaboration de critères de sortie précis.

Le médecin :

- connaître la pharmacologie du produit,
- savoir identifier les contre-indications,
- savoir reconnaître et traiter les très rares effets indésirables sérieux: laryngospasme, apnée, «airway» obstructif, tirage laryngé, balancement thoraco abdominal...
- savoir pratiquer les manœuvres respiratoires élémentaires : luxation du maxillaire inférieur, ventilation au masque...

## **Recommandations**

### **Utilisation de la kétamine lors de gestes et de soins douloureux**

Pour la réalisation de soins et d'actes douloureux, il n'existait pas encore en France de recommandations permettant de faire bénéficier les enfants d'une sédation-analgésie plus puissante que le MEOPA, dont l'efficacité est inconstante. Pour réaliser dans de bonnes conditions un geste douloureux, la kétamine à faible dose (titration de bolus iv. de 0,5 mg/kg sans dépasser 2 mg/kg) apparaît le seul médicament potentiellement utilisable par un médecin formé, sans la présence d'un médecin anesthésiste (Grade A). Avec ces posologies, sans association médicamenteuse, le niveau de sécurité optimal dépend largement de la qualité de l'environnement hospitalier (Grade A).

La voie IM (< 4 mg/kg) est une alternative (si la voie iv. n'est pas facilement disponible) mais le délai de récupération est retardé (Grade B).

La prise en charge optimale étant anesthésique, il est nécessaire de faciliter l'accès au bloc opératoire des enfants devant subir ce type de procédure (Accord professionnel).

Outre les médecins anesthésistes, ce sont principalement les réanimateurs et les urgentistes pédiatriques qui ont actuellement les compétences médicales requises pour la détection et le traitement des effets indésirables rares mais potentiellement graves (laryngospasme).

## **3. LA DOULEUR NEUROPATHIQUE**

### **3.1. INTRODUCTION**

La douleur neuropathique est définie comme une douleur liée à une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central. Elle doit être distinguée des douleurs d'origine nociceptive, elle a une sémiologie différente et des traitements spécifiques.

Elle est difficile à reconnaître chez le jeune enfant, et peu de médecins connaissent son existence, aussi cette douleur est souvent méconnue, non diagnostiquée et non traitée. Elle peut facilement être interprétée à tort comme « psychogène » ou simulée, surtout en l'absence de lésion périphérique visible. Les symptômes et l'intensité de la douleur peuvent paraître disproportionnés par rapport à la lésion. Dans un contexte compatible avec une source de douleur neuropathique, il est conseillé de la rechercher systématiquement.

Les symptômes sont décrits aisément par les grands enfants ou les adolescents : sensation de brûlure (ou plus rarement de froid douloureux, sensation difficile à mettre en évidence chez l'enfant), picotements ou fourmillements ou démangeaisons étranges, inconfortables, gênants à désagréables, engourdissement, sensations d'aiguilles, fulgurances à type de décharges électriques, hypoesthésie ou anesthésie dans le territoire de la douleur (compatible avec une systématisation neurologique), hyperalgésie, et de façon caractéristique, allodynie (douleur ressentie lors d'une stimulation non nociceptive comme l'effleurement, le toucher léger, le froid).

L'identification d'une hypoesthésie et d'une allodynie est particulièrement difficile chez l'enfant, et nécessite un climat de calme et de confiance, tout particulièrement chez les moins de quatre ans. Selon l'étiologie, des signes dysautonomiques (rougeur ou cyanose, sueurs, oedèmes), peuvent accompagner les plaintes ainsi que des signes moteurs (spasmes, dystonie, parfois fasciculations, atrophie). Les symptômes sont souvent bruyants et évoluent par crises inattendues, les enfants effrayés par les sensations d'allodynie et d'hyperpathie cherchent à protéger la zone douloureuse. Les outils d'aide au diagnostic validés chez l'adulte, en particulier le questionnaire DN4, n'ont pas fait l'objet de validation spécifique chez l'enfant, ils sont utilisables dès que l'enfant peut comprendre les termes employés (SFETD 2007 [570]).

Le contexte aide au diagnostic : lésion ou maladie connue ou suspectée du système nerveux, traumatisme ou intervention chirurgicale pouvant s'accompagner d'une lésion nerveuse.

Les causes de douleur neuropathique les plus fréquentes chez l'enfant sont avant tout les traumatismes (fracture) et la chirurgie en particulier la chirurgie orthopédique invasive (rachis, Ilizarof, cancer), les atteintes neurologiques du cancer (envahissement et compression, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, amputation), d'autres envahissements (lymphangiome), également les atteintes nerveuses des affections neurologiques aiguës (comme le Guillain Barré) et chroniques (maladies dégénératives, maladies lysosomales, cytopathies, maladies de surcharge, polyhandicap). Bien entendu existent aussi chez l'enfant des causes plus banales comme le zona et le névrome de cicatrice. Aucune étude épidémiologique n'est disponible chez l'enfant. Les syndromes régionaux douloureux complexes (algodystrophie) comportent les caractéristiques de la douleur neuropathique mais leurs spécificités sémiologiques et thérapeutiques nous les ont fait exclure de cette revue. Ce syndrome est plurifactoriel et sa prise en charge thérapeutique ne saurait reposer sur les antalgiques seuls, c'est pourquoi nous ne l'avons pas inclus dans cette revue, même si les médicaments de douleur neuropathique sont couramment utilisés.

Concernant les critères d'élaboration de ces recommandations chez l'enfant, force est de constater à l'analyse de la littérature que toutes les études disponibles ont été réalisées sur une population adulte et concernent principalement les douleurs de la neuropathie diabétique, la douleur post zostérienne, avec une place à part pour la névralgie du trijumeau et le cancer. La plupart des données thérapeutiques sur les médicaments de la douleur neuropathique chez l'adulte dans ces situations, sont suffisantes pour se faire une opinion selon les critères de l'EBM, et ont été déjà reprises dans des synthèses, des méta-analyses, en particulier de sociétés savantes et de la Cochrane Library, qui permettent d'établir un Nombre de sujet Nécessaire de Traiter (NNT) et un « Number Needed to Harm » NNH. Des synthèses documentées d'experts ont également été récemment publiées [571,572,573].

Chez l'enfant : il n'existe aucune étude de niveau de preuve suffisant ; nous ne disposons que de rares cas cliniques et d'avis d'experts [574,575,576]. Les cadres nosologiques fréquents chez l'adulte (neuropathie diabétique, douleur post zostérienne, névralgie du trijumeau) n'existent pas chez l'enfant. Aussi ces recommandations, directement inspirées de celles de l'adulte, ne peuvent s'appliquer avec certitude aux situations de l'enfant. Cependant les experts de la douleur de l'enfant sont d'accord pour valider ces propositions. Remarquons que l'identification et le traitement de ces douleurs chez l'enfant sont récents, les manuels consacrés à la douleur de l'enfant antérieurs à 1998 n'en parlent pas, et les connaissances fondées sur l'expérience évoluent vite avec l'apparition de nouvelles molécules.

La société européenne de neurologie [577], la société française d'étude et de traitement de la douleur [570], la société canadienne de la douleur [578] et le groupe « douleur neuropathique » de l'association internationale d'étude de la douleur (IASP) [579] viennent de faire paraître des recommandations documentées sur le diagnostic et le traitement médicamenteux de la douleur neuropathique de l'adulte, où toute la littérature disponible a été analysée. Ce texte en est largement inspiré.

La revue de la littérature a été conduite de manière systématique :

- par médicament,
- par pathologies causales.

### **3.2. MÉDICAMENTS DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE**

Les antalgiques de palier 1 (paracétamol, AINS) sont réputés inefficaces dans la douleur neuropathique.

#### **3.2.1. Antidépresseurs**

Les antidépresseurs sont historiquement le premier traitement efficace de la douleur neuropathique. Une revue Cochrane [580] a analysé 61 études randomisées chez l'adulte (n = 3 293).

- Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine, nortriptyline), sont classiquement le premier traitement de la douleur neuropathique (avec un NNT 3.6 sur l'ensemble). Le NNT de l'amitriptyline est à 2 (IC 95: 1.7 - 2.5) (plus spécifiquement pour la neuropathie diabétique : 1.3 ; plus spécifiquement pour la douleur post herpétique : 2.2 avec par contre une inefficacité pour la neuropathie HIV).

Les effets indésirables sont connus et fréquents : somnolence, hypotension orthostatique, sécheresse buccale, prise de poids, trouble de la conduction cardiaque. Le NNH pour « sortie d'étude » est à 28, et le NNH pour effet indésirable mineur est à 4.6.

Il est possible qu'une dose unique le soir diminue les effets indésirables.

Ces molécules sont recommandées par les sociétés savantes et par les experts chez l'adulte, comme médicament de référence en première ligne (en particulier pour les atteintes neurologiques périphériques [571]. Il est conseillé de commencer à faible dose (10 à 25 mg chez l'adulte) puis de titrer sur plusieurs jours ou semaines en fonction de l'efficacité et de la tolérance (jusqu'à 300 mg).

Chez l'enfant l'usage de l'amitriptyline, disponible en France en gouttes permettant une adaptation posologique précise, est courant pour la douleur neuropathique, et recommandé comme molécule de première ligne par les experts [574,575,576] ; la posologie est de 0.3 à 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en une prise le soir ou deux prises. Il est indispensable de commencer à dose faibles et d'augmenter progressivement la posologie, pour améliorer la tolérance et éviter des interruptions thérapeutiques inopportunes avant que l'efficacité aie pu être mise en évidence. Cette molécule a une AMM en France pour la dépression de l'enfant. Une publication de 8 cas rapporte l'utilisation en IV chez l'enfant [581].

- Inhibiteurs de recapture de la sérotonine

La fluoxétine, la paroxétine, le citalopram n'ont qu'une efficacité limitée (évidence limitée) ou inconstante chez l'adulte ; la SFETD les déconseille. Il n'y a pas d'expérience pédiatrique.

- Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

La duloxétine a fait l'objet de multiples études en quelques années chez l'adulte, et son efficacité est largement prouvée pour la douleur de la neuropathie diabétique (pour laquelle elle vient d'obtenir l'AMM en France) (avec un NNT à 4). Cette molécule est recommandée par la SFETD et par de nombreux experts en premier traitement à la place des tricycliques compte tenu de sa bonne tolérance (Gahimer 2007 étude de cohorte de 23 983 patients, 20% d'effets indésirables modérés [582]). Il n'y a pas d'expérience pédiatrique. Une publication rapporte l'utilisation de duloxétine chez l'enfant [583]. Comme antidépresseur, cette molécule n'a pas d'AMM chez l'enfant en France. En conséquence nous ne la recommandons pas.

Pour la venlafaxine, il n'y a pas assez de données (efficacité sur douleur neuropathique de polyneuropathie de grade B). Elle ne peut être recommandée chez l'enfant.

- Anti-épileptiques

Les anti-épileptiques sont également des médicaments classiques de la douleur neuropathique, ils ont fait l'objet d'une revue Cochrane en 2005 : 33 essais, 1 074 patients [584]. Les conclusions sont : la gabapentine est efficace pour la névralgie post-zostérienne, la phénytoïne, la carbamazépine et la gabapentine sont efficaces pour la neuropathie diabétique, la carbamazépine est efficace pour la névralgie du trijumeau.

Plusieurs experts ont publié des synthèses de la littérature sur les anti-épileptiques et la douleur neuropathique [585,586,587,588]. Une synthèse chez l'enfant a été publiée en 2006 [589]. L'auteur souligne l'absence de données établies chez l'enfant.

#### - Gabapentine

C'est en priorité la gabapentine qui est recommandée ; depuis son introduction dans les années 1995, cette molécule est devenue le pilier du traitement de la douleur neuropathique.

Une revue Cochrane en 2005 [590] a analysé 15 études randomisées chez l'adulte (n =1 468) ; le NNT est à 4.3 ; plus spécifiquement pour la neuropathie diabétique à 2.9 et pour la douleur post-herpétique à 3.9. Le NNH pour « sortie d'étude » est non significatif (14% vs 10%) et le NNH pour effet indésirable mineur est à 3.7.

Pour tous les experts cette molécule a une bonne efficacité et un bon profil de sécurité et de tolérance [588]. Elle a été testée dans toutes les étiologies y compris au cours du cancer, de la douleur du membre fantôme, des lésions médullaires et dans l'algodystrophie. Quelques études ont montré que l'association, soit à un antidépresseur, soit à un morphinique augmente l'efficacité. Toutes les sociétés savantes et les experts la recommandent en première intention (SFETD : recommandation de grade A chez l'adulte). Classiquement on observe un délai d'action de plusieurs semaines.

Chez l'adulte, la gabapentine agit également sur le sommeil et l'anxiété.

Les effets indésirables sont : la somnolence, la sensation de vertige ou d'ébriété et l'ataxie, la fatigue, des oedèmes, une fragilité de l'humeur (désinhibition, colères, hypomanie). Une augmentation progressive des doses permet de les éviter ou de les réduire.

Il est conseillé chez l'adulte de commencer à faible dose (300 mg) puis de titrer sur plusieurs jours ou semaines en fonction de l'efficacité et de la tolérance (jusqu'à 1 200 à 3 600 mg).

Il existe 5 cas rapportés chez des adolescents (4 cancers, une névralgie cervicale : douleur rebelle, allodynie, brûlures) ; la dose titrée était de 10 à 30 mg.kg<sup>-1</sup> puis ramenée à 10 : tous ont été améliorés en 1 à 2 semaines [591], et quelques autres cas rapportés [592,593,594,595].

La gabapentine a une AMM chez l'enfant pour l'épilepsie (alors que l'AMM de l'adulte concerne aussi la douleur neuropathique) ; elle est recommandée pour la douleur neuropathique comme molécule de première ligne (accord professionnel) (posologie 10 à 30 mg/kg en trois prises). C'est une molécule actuellement largement utilisée en France pour la douleur neuropathique de l'enfant.

#### - Prégabaline

D'apparition récente, cette molécule a connu une expansion rapide chez l'adulte. En 2007 étaient publiées 9 études, et deux synthèses [596,597]. Une méta-analyse de la Cochrane Library est en cours. D'après ces synthèses, la prégabaline est efficace entre 300 et 600 mg par jour (neuropathie diabétique, post-herpétique). Elle peut agir en quelques jours.

Chez l'adulte, la prégabaline agit aussi sur le sommeil et l'anxiété.

Les effets indésirables sont : la somnolence, la sensation de vertige, d'ébriété et d'ataxie, la fatigue, des céphalées, des oedèmes, une sécheresse buccale, des nausées.

Il est conseillé chez l'adulte de commencer à faible dose (75 mg le soir) puis de titrer sur plusieurs jours ou semaines en fonction de l'efficacité et de la tolérance (jusqu'à 300 à 600 mg).

La prégabaline est recommandée par la SFETD (recommandation de grade A) et par les autres sociétés savantes et experts.

La prégabaline n'a pas d'AMM chez l'enfant, elle est utilisée par les experts de la douleur pédiatrique en cas d'échec de la gabapentine, ou pour obtenir un effet plus rapidement qu'avec la gabapentine. Il est souhaitable que des études soient menées chez l'enfant.

- Autres anti-épileptiques

Compte tenu de l'efficacité et de la relative bonne tolérance de la gabapentine, les autres anti-épileptiques ont perdu de leur intérêt.

- Carmabazépine

Dans une revue Cochrane de 2005 [598] (12 études, 399 adultes) l'indication conseillée est en priorité la névralgie du V (NNT 1,8), mais également la douleur de neuropathie diabétique, les douleurs post-herpétique ou de post-AVC. Pour la SFETD, l'efficacité est possible dans la polyneuropathie du diabète (grade C, non recommandé). Tous les experts la recommandent pour la névralgie du trijumeau quasi exclusivement aujourd'hui. La carbamazépine a une AMM pédiatrique pour l'épilepsie, mais elle n'est que rarement utilisée pour la douleur neuropathique de l'enfant, compte tenu de l'absence de preuve d'efficacité et des effets indésirables; elle peut constituer un recours en cas d'échec thérapeutique.

- Oxcarbazépine

L'oxcarbazépine est utilisée chez l'adulte lors de situations d'échec des précédents traitements. La SFETD ne la recommande pas, elle est inefficace dans la polyneuropathie du diabète (recommandation de grade A). Pour certains experts [588,572], elle peut être utilisée et serait mieux tolérée que la carbamazépine. Un effet indésirable possible est l'hyponatrémie. L'oxcarbamazépine a une AMM pédiatrique pour l'épilepsie, mais elle n'est que rarement utilisée pour la douleur neuropathique de l'enfant, compte tenu de l'absence de preuve d'efficacité ; elle peut constituer un recours en cas d'échec thérapeutique.

- Valproate de sodium

Le valproate de sodium est recommandé par la SFETD seulement pour la douleur post-zostérienne (recommandation de grade B). Plusieurs experts soulignent son inefficacité pour la douleur neuropathique [571]. Même s'il existe une AMM pédiatrique pour l'épilepsie, cette molécule n'est pas recommandée pour la douleur neuropathique de l'enfant.

- Lamotrigine

Dans une revue de la Cochrane 2007 [599], 7 études chez l'adulte sont analysées (n = 502) (douleur post-AVC, diabète, HIV, post trauma médullaire, névralgie du V) : l'évidence d'efficacité est limitée, des résultats sont contradictoires. Il existe une présomption d'efficacité dans douleurs centrales post AVC et la neuropathie du SIDA. Elle n'est pas recommandée par la SFETD ; certains experts la recommandent en cas d'échec des molécules les plus utilisées [588,572]. L'effet indésirable le plus gênant est la survenue de rashes et l'éventualité d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un syndrome de Lyell. Même s'il existe une AMM pédiatrique pour l'épilepsie, cette molécule n'est pas recommandée pour la douleur neuropathique de l'enfant, compte tenu en particulier de la gravité de certains effets indésirables ; elle peut constituer un recours en cas d'échec thérapeutique.

- Topiramate

Les quelques études disponibles chez l'adulte montrent des résultats contradictoires. Même s'il existe une AMM pédiatrique pour l'épilepsie, cette molécule n'est pas recommandée pour la douleur neuropathique de l'enfant.

- Phénytoïne

Cette molécule a montré peu de preuve d'efficacité pour la douleur neuropathique, avec des résultats contradictoires, même si une efficacité est possible dans la polyneuropathie du diabète. Elle n'est pas recommandée par la SFETD. Même s'il existe une AMM pédiatrique pour l'épilepsie, cette molécule n'est pas recommandée pour la douleur neuropathique de l'enfant.

- Benzodiazépines, en particulier clonazépam

Malgré une prescription très large par les experts de la douleur neuropathique tant chez l'adulte que chez l'enfant, les benzodiazépines en particulier le clonazépam n'ont pas fourni de preuve d'efficacité ; aucun essai randomisé contrôlé n'a été publié, on ne trouve que des séries de cas chez l'adulte [600].

De ce fait en 2003, l'AFSSAPS a refusé l'AMM au clonazépam dans l'indication « douleur neuropathique ». Il n'est pas recommandé par la SFETD. Cette molécule reste très utilisée en France,

d'autant qu'elle a été largement recommandée par les experts pionniers dans le domaine de la douleur de l'enfant [574]. Son action anxiolytique est probablement utile. Aujourd'hui les experts pédiatriques ne recommandent plus le clonazépam, mais l'utilisent dans certaines situations : contrôle des fulgurances, en particulier si épilepsie associée, méningite carcinomateuse (d'autant qu'il existe une forme IV), et douleur de la neuropathie de la vincristine.

### **3.2.2. Morphiniques de palier 3**

Alors que classiquement les antalgiques morphiniques étaient non recommandés pour la douleur neuropathique, leur efficacité dans la douleur neuropathique est maintenant largement prouvée. Dans une revue Cochrane [601], 23 études (n = 212) incluant surtout la morphine et le fentanyl, mais également alfentanyl, oxycodone, codeïne, méthadone, péthidine, lévorphanol, ont été analysés. A court terme (durée de l'étude < 24 heures, 14 études, n = 267), les résultats sont contradictoires. A moyen terme (durée de l'étude 8 à 70 jours, médiane 28 jours, 9 études, n = 460), les morphiniques puissants sont efficaces. Dans une étude, on observe une même efficacité que celle de la gabapentine et dans une autre étude, la même efficacité que celle des tricycliques.

Les effets indésirables de la morphine sont bien connus : nausées (NNH 4.2 : 33% vs 9%), constipation (NNH 4.2 : 33% vs 10%), somnolence (NNH 6.2 : 29% vs 12%), sensation de vertige ou d'ébriété (NNH 7.1 : 21% vs 6%), vomissements (NNH 8.3 : 15% vs 3%) avec une sortie d'étude pour effet indésirable de 11%.

La morphine ou d'autres opioïdes forts comme l'oxycodone et le fentanyl patch, sont recommandés par la SFETD (recommandation de grade A), par la société européenne de neurologie, par la société canadienne de la douleur et par l'IASP, après échec ou en complément des traitements de première ligne, en fonction de l'étiologie, en particulier dans la douleur neuropathique cancéreuse. Cette recommandation est applicable à l'enfant. Largement connue et employée pour la douleur nociceptive (AMM morphine orale à 6 mois), la morphine traite aussi la douleur neuropathique. Il est conseillé de commencer à faible dose puis de titrer sur plusieurs jours ou semaines en fonction de l'efficacité et de la tolérance, avec la forme LP. Si la douleur se prolonge, la gestion à long terme d'un traitement morphinique est difficile, en particulier en dehors du cancer.

### **3.2.3. Tramadol**

Le tramadol, morphinique agoniste des récepteurs mu de faible puissance mais également substance monoaminergique (favorisant la libération et la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), a une action démontrée dans certaines douleurs neuropathiques. Dans une revue Cochrane [602] (diabète, post herpétique et cancer), 4 essais contrôlés versus placebo (n = 302) ont montré son efficacité (NNT : 3.8 pour une diminution de 50% de la douleur, effet sur l'allodynie et les paresthésies).

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux de la morphine, avec plus de sensation vertigineuse et d'ébriété et de vomissements, et une sécheresse buccale (NNH pour sortie d'étude : 8.3) ; ces effets sont moins forts avec la forme LP.

Le tramadol est recommandé par la SFETD (recommandation de grade A), la société européenne de neurologie, la société canadienne de la douleur et l'IASP. Cette recommandation s'applique à l'enfant, le tramadol étant particulièrement intéressant dans les douleurs mixtes (AMM tramadol oral à 3 ans). Cependant ses effets indésirables peuvent en limiter l'emploi. Il est conseillé de commencer à faible dose puis de titrer sur plusieurs jours ou semaines en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

### **3.2.4. Anesthésiques locaux en application locale (emplâtre)**

Récemment ont été développés des formes transcutanées d'anesthésiques locaux, pouvant couvrir une large surface. Ces « emplâtres » de xylocaïne ont fait la preuve de leur efficacité quand il existe une allodynie ou une zone gâchette, particulièrement dans la douleur post-zostérienne et séduisent par la simplicité du concept et l'innocuité.

La revue Cochrane [603] n'a trouvé que 3 essais (n = 182 vs placebo 132) et malgré des différences significatives dans l'intensité de la douleur, conclut à une insuffisance d'études. Les experts de l'adulte



les recommandent en première intention, avant même tout traitement systémique, dans cette indication de douleur avec allodynie. Avec une AMM chez l'adulte en 2007, cet emplâtre n'a pas encore été étudié chez l'enfant. Une publication fait état de 5 cas [604]. Des études sont souhaitables rapidement.

A défaut, la crème anesthésique eutectique lidocaïne-prilocaine peut être appliquée sur une zone gâchette.

### **3.2.5. Kétamine**

La kétamine a fait l'objet de publications, en majorité des séries de cas ; il n'y a pas de méta-analyse dédiée à son effet sur la douleur neuropathique. La plupart de ces essais concernent la douleur cancéreuse sévère. La kétamine est considérée comme un adjuvant potentialisateur des opioïdes, une revue Cochrane est dédiée à cette indication [605] : l'analyse de deux études et de 32 cas rapportés est en faveur de l'efficacité, mais les données sont insuffisantes. Un expert fait une synthèse [606] et conclut que pour la douleur neuropathique, on ne dispose que de cas rapportés.

Il existe une publication pédiatrique incluant 11 enfants [607] et quelques autres cas rapportés [608,609] : la kétamine est un adjuvant employé à petite dose IV dans la douleur cancéreuse ; elle a un effet épargneur de morphine.

Ce traitement est d'utilisation exceptionnelle et ne sont pas cités dans les recommandations spécifiques de douleur neuropathique des sociétés savantes. Ils sont cependant utilisés et peuvent être conseillés chez l'enfant en situation d'exception de douleur rebelle à participation neuropathique.

### **3.2.6. Anesthésiques locaux par voie systémique**

Les anesthésiques locaux par voie systémique ont été largement étudiés chez l'adulte. Dans la revue Cochrane de 2005 [610], 30 articles ont été étudiés, concernant pour 16 d'entre eux la xylocaïne IV (en général 5 mg.kg<sup>-1</sup> testée IV une fois), et pour 12 la mexilétine orale (300 à 1200 mg.j<sup>-1</sup>, 600 en moyenne, plusieurs semaines), pour la douleur diabétique ou post-herpétique. L'efficacité est démontrée mais non majeure. Une revue de 2005 des mêmes auteurs aboutit aux mêmes conclusions [611].

Les effets indésirables (30%) ne sont jamais sévères : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, vertiges, engourdissement péri-oral.

Ces traitements sont d'utilisation exceptionnelle et ne sont pas cités dans les recommandations des sociétés savantes. Ils ne peuvent être recommandés chez l'enfant, sauf situation d'exception.

### **3.2.7. Cannabinoïdes**

Des cannabinoïdes ont été occasionnellement utilisés dans des douleurs neuropathiques avec parfois un certain bénéfice. Compte tenu de l'absence d'AMM en France et des risques de déviation de l'usage, ils ne sont pas recommandés.

## **3.3. TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE SELON LA PATHOLOGIE CAUSALE**

Chez l'enfant, quelques études de faibles effectifs ont été publiées dans des situations particulières.

- Guillain Barré

Dans 3 petites études incluant des adultes et des enfants, la gabapentine est efficace et supérieure à la carbamazépine et au placebo [612,613,614].

- Chirurgie « multi level » chez l'enfant IMC

Dans une petite série de 6 cas, la douleur neuropathique a été traitée par amitriptyline, ou gabapentine et électrostimulation trans-cutanée [615].

- Cancer

Il n'y a pas d'études pédiatriques spécifiques sur la douleur neuropathique du cancer de l'enfant, mais des avis d'experts qui recommandent l'utilisation large de la gabapentine et de l'amitriptyline ainsi que des morphiniques, du clonazépam, et de la kétamine si douleur rebelle [616,574, 575,617].

On peut distinguer :

- les douleurs périphériques : dans ce cas l'analgésie loco-régionale est recommandée si elle est possible ;
- les douleurs d'origine centrale localisées ;
- les douleurs diffuses de la méningite carcinomateuse : sémiologie spécifique de diesthésies en mosaïque, rendant l'enfant intouchable (toilette, caresses et câlins devenant douloureux) ; diagnostic difficile d'avec des troubles de l'humeur ; traitement par les molécules habituelles ;
- les douleurs aiguës, en particulier celles liées à la neurotoxicité de la chimiothérapie (vincristine, cisplatine): neuropathies en gants et chaussettes, pas d'étude chez l'enfant, quelques publications chez l'adulte [618,619,620] ; avis d'expert pédiatre : utilisation large de la gabapentine et de l'amitriptyline et du clonazépam ;
- les douleurs neuropathiques séquellaires ;
- la composante neuropathique des douleurs extrêmes de fin de vie [621].

- Amputation

La douleur du membre fantôme existe chez l'enfant, elle est possible dès la petite enfance, mais il n'y a pas d'étude de qualité concernant le traitement de la douleur du membre fantôme chez l'enfant ; une étude de 3 cas pédiatriques rapporte l'efficacité de la gabapentine [592]. Il existe une utilisation large de la gabapentine et de l'amitriptyline, éventuellement du clonazépam. L'utilisation pré-opératoire d'une anesthésie loco-régionale et des médicaments de la douleur neuropathique est recommandée par les experts et pourrait prévenir la douleur du membre fantôme.

- Arrachement du plexus brachial chez le nouveau-né

Les publications des spécialistes font régulièrement état d'une absence de douleur [622].

- Arrachement du plexus brachial chez le grand enfant ou l'adolescent.

Le traitement est identique à celui de l'adulte.

- Neuropathie du HIV

Il n'y a pas d'étude du traitement antalgique chez l'enfant. Il existe une utilisation large de la gabapentine et de l'amitriptyline.

- Chirurgie orthopédique invasive (rachis)

Il n'y a pas d'étude pédiatrique. Il existe un large emploi en postopératoire immédiat de la kétamine, de la gabapentine et de l'amitriptyline.

- Traumatisme médullaire

Il n'existe pas d'étude pédiatrique.

- Douleur neuropathique du poly-handicap

Il n'existe pas d'étude pédiatrique.

- Maladie de Fabry

Il existe quelques publications. La gabapentine est utilisée et semble efficace : 4 cas ont été rapportés par Ries en 2003 [623].

- Auto-mutilations de la maladie de Lesh Nyhan

La carbamazépine a été efficace pour 4 cas rapportés par Roach en 1996 [624].

## Conclusion

D'après les méta-analyses, les recommandations disponibles chez l'adulte et les avis d'experts pédiatriques, les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine, la morphine et le tramadol peuvent être recommandés pour le traitement de la douleur neuropathique (NNT 2 à 4 selon les médicaments les plus efficaces dans les douleurs neuropathiques de l'adulte).

Le choix de la molécule de première intention repose sur l'efficacité mais également sur les effets indésirables, ainsi que sur une action éventuelle sur les comorbidités (anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Les algorithmes diffèrent légèrement dans les recommandations internationales. La plupart des experts et des sociétés savantes classent l'efficacité de la façon suivante.

- Les antidépresseurs tricycliques (ADTC) sont supérieurs ou équivalents aux anti-épileptiques de type gabapentine ou prégabaline mais la tolérance est inversement en faveur de la gabapentine ou de la prégabaline.

- Les morphiniques forts et le tramadol sont probablement aussi efficaces que les ADTC, mais leurs effets indésirables et la crainte du développement d'une dépendance les font réserver aux cas d'échec des traitements de première ligne, ou pour une durée présumée courte. Néanmoins ils sont prioritaires en cas de douleurs mixtes, en particulier dans le cancer, où ils sont alors souvent associés à une autre classe médicamenteuse.

- La gabapentine et la prégabaline sont aussi bénéfiques sur les troubles du sommeil et l'anxiété. Les antidépresseurs sont également actifs sur les troubles du sommeil, et sur les troubles anxieux et dépressifs, mais à posologie supérieure de celle utilisée pour la douleur neuropathique.

Ces molécules ont une AMM chez l'adulte pour la douleur neuropathique et deux molécules phares de leur catégorie (amitriptyline, gabapentine) ont une AMM chez l'enfant pour d'autres maladies (dépression, épilepsie) : leur pharmacocinétique et pharmacodynamie est donc connue, la posologie peut donc être choisie en fonction de ces données.

### Recommandations Douleur neuropathique

La douleur neuropathique est liée à une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central. Elle se distingue des douleurs nociceptives par une sémiologie différente : sensation de brûlure, diesthésies, allodynie, dans un territoire systématisé avec hypo ou anesthésie. Dans un contexte compatible avec une source de douleur neuropathique (lésion du système nerveux d'ordre traumatique, toxique, tumorale, virale, dégénérative...), il est conseillé de la rechercher systématiquement. Le questionnaire DN4, validé chez l'adulte, est une aide au diagnostic.

Chez l'adulte, les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine, la morphine et le tramadol sont recommandés pour le traitement de la douleur neuropathique (Grade A).

Chez l'enfant, il est recommandé d'utiliser en première intention soit la gabapentine (10 à 30 mg/kg en trois prises), soit l'amitriptyline (0.3 à 1 mg/kg/j en une prise le soir), et de réserver les morphiniques aux situations de douleur mixte (Accord professionnel). Le choix de la molécule de première intention repose sur l'efficacité mais également sur les effets indésirables, ainsi que sur une

action éventuelle sur les comorbidités (anxiété, dépression, troubles du sommeil).

La monothérapie doit être la règle en première intention.

La posologie doit être augmentée très progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance ; il est conseillé d'aller jusqu'aux doses maximales tolérées avant de parler d'échec puis de continuer plusieurs mois (6 au minimum en général) (Accord professionnel) avant de diminuer progressivement, en gardant si nécessaire la dose minimale efficace.

En cas d'échec complet, il est légitime d'utiliser une molécule d'une autre classe médicamenteuse. En cas d'échec partiel, il est légitime d'associer une molécule d'une autre classe médicamenteuse (Accord professionnel).

Le clonazépam n'est pas recommandé en l'absence de preuves d'efficacité, cependant il reste utilisé en cas de fulgurances (Accord professionnel).

S'il existe une zone d'allodynie précise ou une zone gâchette, les anesthésiques locaux en topique ou emplâtre sont recommandés (Grade A chez l'adulte, Accord professionnel chez l'enfant, hors AMM).

Les autres anti-épileptiques (y compris les benzodiazépines), les anesthésiques locaux par voie systémique et les autres antidépresseurs ne peuvent être recommandés, compte tenu du manque d'expérience chez l'enfant, malgré une efficacité partiellement documentée chez l'adulte (en particulier pour la duloxétine), sauf situation exceptionnelle d'échappement thérapeutique.

La kétamine à petite dose peut être associée comme adjuvant dans des douleurs rebelles souvent d'origine mixte (nociceptive et neuropathique), en particulier dans le cancer et en fin de vie (Accord professionnel).

Compte tenu de la situation chronique, l'effet raisonnablement attendu est une réduction de 50% de la douleur. L'objectif est avant tout l'amélioration de la qualité de vie, du sommeil et de l'humeur, ainsi que le maintien des capacités cognitives, avec réinsertion familiale, scolaire, sociale. La prescription fait partie d'un ensemble thérapeutique associant le plus souvent des méthodes non pharmacologiques.

#### **Etudes à proposer :**

- La prégabaline mérite des études et une AMM chez l'enfant.
- Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline en particulier la duloxétine, méritent des études chez l'enfant.
- Les emplâtres de xylocaïne qui viennent d'obtenir l'AMM pour la douleur post-zostérienne chez l'adulte, doivent être testés chez les enfants (intérêt renforcé par leur excellente tolérance).
- Des études dans toutes les situations de douleur neuropathique spécifiques à l'enfant restent à faire, en particulier dans le cadre du polyhandicap et du postopératoire et de l'oncologie.

## 4. SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES

### 4.1. SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES EN VILLE

La plupart des situations douloureuses obéissent aux règles générales de la prise en charge antalgique, cependant des recommandations spécifiques ont été élaborées pour des situations particulièrement douloureuses et souvent insuffisamment connues et mal soulagées.

Ne sont traitées ici que les situations ayant fait l'objet de publications. Pour les situations cliniques usuelles, il convient d'utiliser les antalgiques en fonction du type et de l'intensité des douleurs.

#### 4.1.1. Migraine de l'enfant

##### 4.1.1.1. Introduction

La migraine est la céphalée primaire la plus fréquente chez l'enfant. Elle touche 5 à 10 % des enfants [625,626]. La céphalée est bilatérale, les crises sont plus courtes que celles de l'adulte, le sommeil est souvent réparateur. Beaucoup d'enfants présentent des tableaux mixtes associant migraine et céphalée de tension (moins intenses et de résolution spontanée) ce qui peut désorienter le praticien peu familier avec les céphalées de l'enfant. La majorité des enfants arrive à distinguer le "petit mal de tête" de la "grosse crise"; c'est sur cette dernière entité que doit porter l'analyse sémiologique pour caractériser la migraine. La céphalée est sévère et associée selon les cas à des nausées voire des vomissements, une phono ou une photophobie. Des douleurs abdominales, des vertiges sont également souvent observés. Une pâleur inaugurale est très souvent retrouvée.

Les facteurs déclenchant (stimulation sensorielle, bruit chaleur, lumière, odeurs, sport, hypoglycémie, transports, stress, contrariétés,...) sont à distinguer de la cause de la migraine dont l'origine génétique et familiale est maintenant mieux connue. La migraine n'est pas une maladie psychologique même si souvent des facteurs déclenchants de nature psychologique (émotions, contrariétés, pression scolaire,...) sont régulièrement retrouvés. Le stress scolaire souvent générateur de crise est fréquemment mal interprété par les enseignants et les parents.

Le traitement de la migraine chez l'enfant comprend deux volets :

- le traitement de la crise migraineuse, dont l'objectif est de diminuer l'intensité et la durée de la douleur,
- le traitement de fond, dont le but est de diminuer la fréquence de survenue des crises.

Plusieurs difficultés méthodologiques sont régulièrement rencontrées pour réaliser et interpréter les résultats des essais cliniques chez l'enfant.

- Le fort taux de réponse au placebo chez l'enfant [627] est lié aux difficultés de recrutement des études multicentriques où certains centres peu familiers avec l'enfant auront du mal à inclure correctement des enfants (explications fournies mal adaptées à l'enfant, mauvaise distinction entre céphalée migraineuse et céphalée de tension...).

La durée des crises est plus courte chez l'enfant (1 heure) voir moins chez les plus jeunes ; beaucoup d'enfants s'endorment rapidement ce qui rend impossible l'évaluation du niveau de soulagement.

L'analyse de 13 essais (1 324 enfants) a pu montrer un taux de réponse très élevé [628] : 2 heures après le placebo, 46% des patients présentent un soulagement de 50 % de l'intensité douloureuse et 21% un soulagement complet.

- Il est difficile de tenir compte des études antérieures à 2004 car les critères diagnostique de la migraine de l'enfant, modifiés une première fois en 1998 ont été à nouveau actualisés en 2004 [629] (tableau 8).

Les deux différences par rapport aux critères de l'adulte sont :

- le seuil de la durée des crises est plus court (1 heure) que chez l'adulte (4 heures) ;
- la céphalée est le plus souvent frontale et/ou bilatérale contrairement à l'unilatéralité observée chez l'adulte.

**Tableau 8 : Critères diagnostiques IHS de migraine sans aura (actualisation 2004)**

A	Au moins 5 crises répondant aux critères B – D
B	Crise d'une durée de 1 à 48 heures
C	La céphalée présente au moins deux des caractéristiques suivantes : localisation bilatérale Pulsatile intensité modérée ou severe aggravation par l'activité physique
D	Durant la céphalée, au moins une des caractéristiques suivantes : nausée ou vomissement photophobie ou phonophobie
E	Exclusion par l'anamnèse, l'examen clinique et neurologique, éventuellement par des examens complémentaires, d'une maladie organique pouvant être la cause de céphalées.

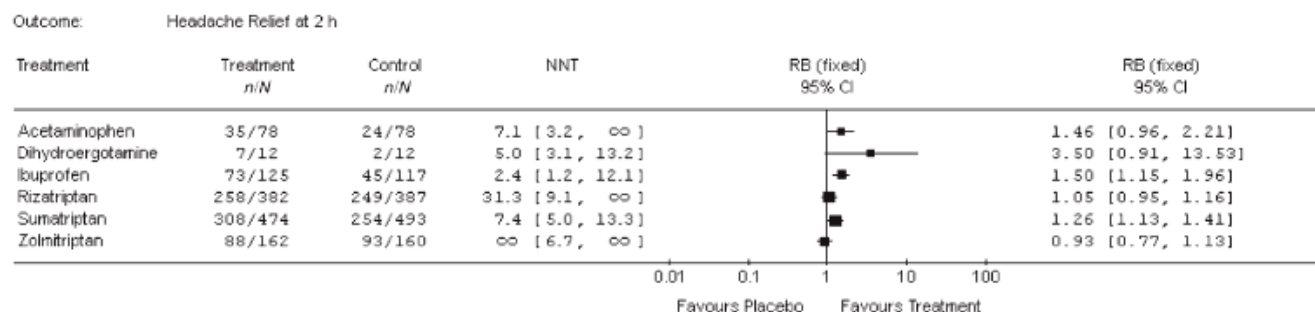
- Les critères d'efficacité du traitement (la baisse de 50 % de l'intensité douloureuse 1 et 2 heures après le traitement, l'absence de douleur 1 à 2 heures après le traitement) sont également dépendants de la durée de la crise et de l'éventuel endormissement de l'enfant.

#### 4.1.1.2. Traitement de la crise

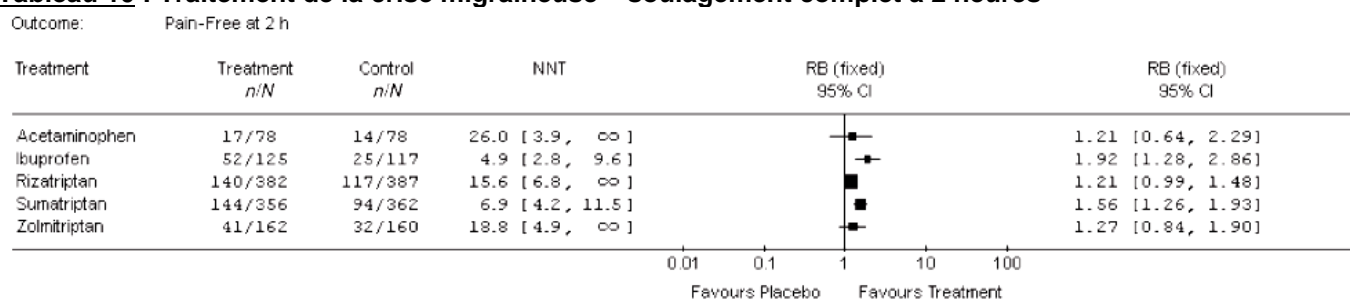
##### Les méta-analyses

En 2007, une méta-analyse [630] a inclus 139 études (études reprises jusqu'à 2006). Deux critères de jugement ont été utilisés : nombre de patients présentant un soulagement partiel et complet 2 heures après la prise du médicament. De plus ont été calculés le NNT et l'odds ratio.

**Tableau 9 : Traitement de la crise migraineuse – soulagement partiel à 2 heures**



**Tableau 10 : Traitement de la crise migraineuse – soulagement complet à 2 heures**



Onze essais de niveau 1 ont été retenus :

- 5 études concernent le sumatriptan (agoniste de la sérotonine) :
  - . nasal 20 mg [631,632]
  - . nasal 5 mg/10 mg/20 mg [633]
  - . nasal 5 mg/20 mg [634]
  - . oral 50 /100 mg [635]

- 2 études concernent le rizatriptan oral 5 mg [636,637],
- 2 études concernent l'ibuprofène 10 mg.kg<sup>-1</sup> [638], 7,5 mg.kg<sup>-1</sup> [639],
- 1 étude concerne la dihydroergotamine orale 20/ 40 mcg.kg<sup>-1</sup> [640],
- 1 étude concerne le zolmitriptan oral 2,5 mg/5 mg/10 mg [641],
- 1 étude concerne le paracétamol oral 15 mg.kg<sup>-1</sup> [638].

Trois études n'étaient pas incluses dans cette méta-analyse :

- une étude dans un service d'urgence, comparant l'injection IV d'un AINS, le kétorolac 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> à celle d'un neuroleptique IV, la prochlorperazine (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) [642],
- une étude comparant par voie orale un AINS le nimesulide (2,5 mg.kg<sup>-1</sup>) au paracétamol (15 mg.kg<sup>-1</sup>) [643],
- une étude évaluant le sumatriptan nasal 20 mg chez 14 enfants [577].

Conclusion: seuls le sumatriptan et l'ibuprofène procurent un soulagement significatif. L'ibuprofène doit être utilisé en première ligne.

En 2005, une méta-analyse [644] a inclus 140 études (études reprises jusqu'à juin 2004), soit un total de 1 575 patients (11.7 ± 2.2 ans). Le critère d'efficacité choisi était la baisse de 50% de l'intensité douloureuse. Dix études ont été retenues :

- 9 études randomisées contrôlées,
- 1 étude contrôlée.

Conclusion : le paracétamol, l'ibuprofène et le sumatriptan nasal sont efficaces en traitement de crise.

En 2004, une méta-analyse [645] a inclus 166 études (études reprises jusqu'à décembre 2003) 11 études retenues.

Trois études n'étaient pas incluses dans les 2 précédentes méta-analyses :

- 1 étude évaluant le sumatriptan sous-cutané 0.06 mg.kg<sup>-1</sup> [646],
- 1 étude ouverte évaluant le zolmitriptan oral (2,5 mg ou 5 mg) [647],
- 1 étude ouverte évaluant chez 15 patients le sumatriptan sous-cutané [648].

Conclusion : l'ibuprofène est efficace en traitement de crise dans la migraine de l'enfant (Niveau A). Le paracétamol est probablement efficace en traitement de crise dans la migraine de l'enfant (niveau B). Le sumatriptan par voie nasale est efficace en traitement de crise dans la migraine de l'enfant (Niveau A). Il n'existe pas de données pour recommander ou réfuter l'utilisation des triptan par voie orale chez les enfants ou les adolescents. Il n'y a pas de données suffisantes pour juger de l'efficacité du sumatriptan par voie sous-cutané.

En 2003, la méta-analyse réalisée par les experts de l'ANAES (Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant. Aspects cliniques et économiques ANAES 2003) [649] a donné les recommandations suivantes :

« Les molécules suivantes sont recommandées chez l'enfant et l'adolescent (accord professionnel) en première intention :

- ibuprofène chez l'enfant de plus de 6 mois,
- puis :
- diclofénac chez l'enfant dont le poids est supérieur à 16 kg,
- naproxène chez l'enfant de plus de 6 ans ou dont le poids est supérieur à 25 kg,
- aspirine en monothérapie ou en association au métoclopramide,
- paracétamol en monothérapie ou en association au métoclopramide,
- tartrate d'ergotamine chez l'enfant de plus de 10 ans.

Dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère, chez l'adolescent de 12 à 17 ans le sumatriptan spray nasal (10 à 20 mg) est efficace (grade A).

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour conclure à l'efficacité :

- du sumatriptan par voie orale et injectable chez l'enfant et l'adolescent ;
- du sumatriptan spray nasal chez l'enfant de 5 à 12 ans. »

En 2003, une méta-analyse canadienne [650] concernant l'utilisation des triptans chez l'enfant recommande l'utilisation du sumatriptan en cas d'échec des traitements usuels.

En 2001, une méta-analyse allemande [651] recommande l'ibuprofène 10 mg.kg<sup>-1</sup> ou le paracétamol 15 mg.kg<sup>-1</sup> ou le sumatriptan nasal.

#### 4.1.1.3. Les études cliniques

Quatre études récentes n'ont pas été incluses dans la dernière méta-analyse de Silver [630] :

- Une étude finlandaise [652] de niveau 1, a pu montrer une nette supériorité du rizatriptan (5 mg si poids entre 20 et 39 kg et 10 mg au-delà) sur le placebo :
  - à 2 heures, 74% des 96 enfants (6-17 ans) sont soulagés (baisse de 50 % de l'intensité de la douleur) versus 36 % avec le placebo,
  - à 1 heure, 50 % des enfants sont soulagés versus 15 % avec le placebo.
- Une étude allemande [653] de niveau 1, a montré la nette supériorité de l'ibuprofène (200/ 400 mg) et du zolmitriptan oral 2,5 mg sur le placebo :
  - à 2 heures, 62 % des 32 enfants sont soulagés avec le zolmitriptan, 69 % avec l'ibuprofène (baisse de 50 % de l'intensité de la douleur) versus 28 % avec le placebo.
- Une étude nord américaine de niveau 1, n'a pas montré d'efficacité du zolmitriptan nasal 2,5 mg chez 171 adolescents [654] :
  - à 1 heure, 58 % sont soulagés versus 43 % avec le placebo (p < 0,05),
  - à 2 heures, 65 % sont soulagés versus 54 % avec le placebo (NS).
- Une étude nord américaine n'a pas montré l'efficacité de l'eletriptan oral 40 mg [655] :
  - à 1 heure, 27 % sont soulagés versus 26 % avec le placebo,
  - à 2 heures, 57% sont soulagés versus 57 % avec le placebo,
  - à 1 heure, 4 % sont complètement soulagés versus 3 % avec le placebo,
  - à 2 heures, 22 % sont complètement soulagés versus 15 % avec le placebo.

#### 4.1.1.4. Traitement de fond

En 2007, une revue de la littérature jusqu'en février 2007 [656] s'est intéressée à 17 molécules le topiramate, le valproate de sodium et l'amitriptyline [657] sont les produits les plus utilisés mais la qualité des essais est insuffisante pour donner des recommandations solides.

En 2005, une méta-analyse néerlandaise [658], après avoir évalué 20 études, a conclu à la probable efficacité de la flunarizine (RR =4.0 ; CI 95 :1.6 – 9.97) sur la base de 2 études datant de plus de 20 ans [659,660].

En 2004, l'académie américaine de neuropédiatrie [645] après avoir évalué 12 molécules, a conclu : « la flunarizine est probablement efficace. Les données concernant le cyproheptadine, l'amitriptyline, le valproate de sodium, le topiramate, et levetiracetam sont insuffisantes. Les données sont contradictoires concernant le propranolol et la trazodone. Le pizotifen, la nimodipine et la clonidine n'ont pas montré d'efficacité ».

En 2003, les recommandations ANAES [649] stipulent :

« Il est recommandé de faire appel au traitement médicamenteux de fond après échec des traitements non pharmacologiques (Accord professionnel).

En l'absence de preuve scientifiquement établie, les molécules suivantes peuvent être recommandées, en cas d'échec des traitements non médicamenteux ou de crises migraineuses particulièrement fréquentes et sévères (Accord professionnel) :

- la flunarizine chez l'enfant de plus de 10 ans, 5 mg.j<sup>-1</sup> ;
- la dihydroergotamine, 5 à 10 mg.j<sup>-1</sup> ;
- le pizotifène chez l'enfant de plus de 12 ans, 1 mg.j<sup>-1</sup> ;
- le propranolol, 2 à 4 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> ;
- le métoprolol, 25 à 50 mg.j<sup>-1</sup> ;
- l'oxétorone, 15 à 30 mg.j<sup>-1</sup> ;
- l'amitriptyline, 3 à 10 mg.j<sup>-1</sup>.

Il est recommandé d'utiliser ces molécules à faibles doses, afin de limiter les effets indésirables, à type de sédation notamment. »



Parmi les quelques études randomisées en double aveugle contre placebo, il faut citer celle de Winner : 112 enfants (6 -15 ans) ont reçu par voie orale du topiramate 15 mg.j<sup>-1</sup> avec une augmentation progressive sur 8 semaines de 2 à 3 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (maximum 200 mg.j<sup>-1</sup>) sur 12 semaines : la baisse de 0.6 jours/mois de migraine dans le groupe traité n'a pas été significative [661].

Les méthodes psycho-corporelles (relaxation, bio-feed back, thérapie cognitivo-comportementale...) représentent souvent une alternative efficace au traitement médicamenteux [662].

### **Recommandations Migraine**

La migraine est la céphalée primaire la plus fréquente chez l'enfant. Elle touche 5 à 10 % des enfants.

L'ibuprofène 10 mg/kg doit être privilégié en traitement de crise (Grade A). Le paracétamol 15 mg/kg reste néanmoins un traitement de crise souvent efficace. Le sumatriptan nasal est à utiliser en deuxième intention à partir de 12 ans (Grade B).

On ne doit pas donner de codéine, de tramadol ou de morphine en traitement de la crise.

Aucune étude de qualité ne permet d'émettre de recommandation pour le traitement médicamenteux de fond de la migraine de l'enfant (Grade A). Les méthodes psychocorporelles (relaxation, auto-hypnose...) peuvent être recommandées (Accord professionnel).

#### **4.1.2. Dysménorrhées primaires de l'adolescente**

La dysménorrhée se manifeste par des crampes douloureuses pelviennes survenant avant et pendant les règles. La très grande majorité est « primaire » car non liée à une lésion organique. Elles surviennent entre 6 mois et 3 ans après les premières règles.

Les dysménorrhées constituent le premier motif de consultation gynécologique chez l'adolescente. Sur une cohorte de 1 611 adolescentes, 60 % présentaient une dysménorrhée qui était à l'origine d'un absentéisme scolaire fréquent chez 14 % d'entre elles [663].

La physiopathologie apparaît en grande partie liée l'élévation importante de prostaglandines (PGF2 alpha) et de leucotriènes [664].

La littérature fournit très peu d'études spécifiques aux adolescentes ; on trouve moins de 10 essais cliniques (dans les 10 dernières années) consacrés au traitement médicamenteux de la dysménorrhée dans cette tranche d'âge.

- Etudes non retenues
  - - Une vingtaine d'études cliniques essentiellement asiatiques portent sur les effets de thérapeutiques non médicamenteuses (extraits de plante, acupuncture, stimulation électrique trans cutanée...).
  - - Deux études montrent les effets bénéfiques de la contraception [665,666].
  - - Deux études portent sur d'autres traitements hormonaux [667,668].
  - - Deux études montrent les bénéfices des anti COX2 [669,670].

- Etudes retenues

#### - Deux méta-analyses

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) en décembre 2005 a publié des recommandations [671] « Directive clinique de consensus sur la dysménorrhée primaire » qui en précise le niveau de preuve.

Section 5 : thérapeutiques médicamenteuses :

1. Les femmes présentant une dysménorrhée primaire devraient se voir offrir des AINS à titre de traitement de première intention pour le soulagement de la douleur et l'amélioration de la capacité d'entreprendre les activités de la vie quotidienne, sauf si l'utilisation de ces AINS est contre-indiquée dans leur cas. (I-A)
2. Il est possible de recommander l'utilisation de contraceptifs oraux pour la prise en charge de la dysménorrhée primaire. Pour certaines femmes, les contraceptifs oraux peuvent même devenir le traitement de première intention, en raison du fait qu'ils constituent également un moyen de contraception. (I-A)
3. On peut envisager l'utilisation continue de contraceptifs oraux pour contrer l'hémorragie de privation et la dysménorrhée qui lui est associée. (I-A)
4. Il a été démontré que Depo-Provera (progestatif injectable) et Mirena (système intra-utérin hormonal) s'avèrent efficaces dans la prise en charge de la dysménorrhée; ils peuvent donc être envisagés à titre d'options de traitement dans la prise en charge de la dysménorrhée primaire. (II-B)

Une revue Cochrane de 2003 concernant l'utilisation des AINS [672] souligne que «Les AINS sont un traitement efficace de la dysménorrhée » sans pouvoir préciser si un AINS est plus efficace que d'autres.

#### - Deux études cliniques

##### *Antagoniste des récepteurs des leucotriène [673]*

Une étude prospective, randomisée en double aveugle versus placebo avec cross over a évalué l'efficacité d'un antagoniste des récepteurs de leucotriènes le montelukast (Singulair®) : 13 adolescentes ont reçu 10 mg de Singulair® tous les jours pendant 21 jours pendant 2 cycles puis 2 cycles de placebo et 12 adolescentes ont reçu 2 cycles de placebo suivis de 2 cycles de Singulair®. L'utilisation d'ibuprofène 200 ou 400 mg/6 heures était possible en cas de douleurs. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

##### *Comparaison des 2 AINS : meloxicam versus acide ménéfamic [674]*

Une étude prospective, randomisée en double aveugle versus placebo, a évalué l'efficacité et la tolérance du méloxicam (7,5 et 15 mg par jour en une prise) versus acide ménéfamic (1 500 mg) dans le traitement de la dysménorrhée primaire : 337 femmes âgées de 18 à 40 ans ayant une dysménorrhée primaire (âge moyen 28 ans) ont été incluses. L'EVA était évaluée lors de 4 visites. Les patientes ont été traitées pendant 3 à 5 jours de règles pendant 3 cycles. On observe une réduction significative des scores de douleurs au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle dans les 3 groupes ; 85% de femmes sont satisfaites du traitement. Le méloxicam est globalement mieux toléré que l'acide ménéfamic ; on observe une augmentation significative des effets indésirables gastro-intestinaux avec l'acide ménéfamic. Il n'y a pas de différence significative d'effet entre 7,5 et 15 mg de méloxicam.

### **Recommandations Prise en charge de la dysménorrhée**

La prescription d'un AINS est recommandée pour les dysménorrhées primaires (Grade A).

L'utilisation de contraceptifs oraux peut constituer une alternative efficace (Grade A).

#### **4.1.3. Angine**

La recherche bibliographique a retenu 6 articles sur ce sujet. La revue de la littérature réalisée par Thomas en 2000 [675] reprend les principes de base du traitement antalgique de l'angine. La revue Cochrane de 2008 [676] et les 4 essais thérapeutiques retrouvés concernent l'utilisation de dexaméthasone orale dans les angines sévères.

En plus du traitement étiologique, le traitement de l'angine ou de la pharyngite obéit aux règles non spécifiques de prise en charge de la douleur pédiatrique. Les douleurs étant souvent modérées, il est recommandé de prescrire en première intention un antalgique de niveau 1. Le paracétamol et l'ibuprofène semblent d'efficacité équivalente dans cette indication.

Concernant les cas où les douleurs sont plus sévères, plusieurs publications sont en faveur de l'adjonction de dexaméthasone orale pendant 24 à 48 heures.

L'étude de Bulloch [677] compare la dexaméthasone orale  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  (sans dépasser 10 mg) à un placebo, chez 85 enfants de 5 à 16 ans atteints d'une angine à streptocoque A beta-hémolytique consultant aux urgences. Le délai de diminution de la douleur est significativement plus faible dans le groupe dexaméthasone (6 vs 11,5 h). En revanche, le délai de disparition totale de la douleur est inchangé (36 vs 40 h).

Olympia [678] a également comparé une administration unique de dexaméthasone aux mêmes doses à un placebo chez 125 enfants de 5 à 18 ans atteints d'une pharyngite sévère, streptococcique ou non, consultant aux urgences, et trouve les mêmes résultats (9,2 vs 18,2 h). Le délai de disparition totale de la douleur était, cette fois-ci, amélioré par la dexaméthasone (30 vs 43 h).

Niland [679] a comparé l'administration de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de dexaméthasone orale pendant 1 ou 3 jours à un placebo, chez 90 enfants de 4 à 21 ans atteints d'une angine streptococcique. La douleur disparaît plus rapidement dans le groupe recevant 3 jours de traitement.

L'étude de Roy [680] ne rapporte en revanche pas d'amélioration durable par la dexaméthasone chez 40 patients de 8 à 18 ans atteints d'une angine dans un contexte clinique de mononucléose. Mais les doses utilisées étaient moindres  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  (maximum 15 mg), en une prise unique. Le groupe dexaméthasone a bénéficié d'une meilleure analgésie dans les 12 premières heures, sans que ce bénéfice ne perdure.

Aucune de ces études ne rapporte de complication liée au traitement corticoïde.

En conclusion, une corticothérapie orale de courte durée peut se discuter en cas d'angine streptococcique accompagnée de douleurs sévères, chez l'enfant à partir de 5 ans. Le produit proposé dans les différentes publications est la dexaméthasone, à la dose de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ , en une prise journalière pendant 24 ou 48 heures en fonction de la durée de la symptomatologie. En France, la seule forme galénique de dexaméthasone orale se présente en comprimés de 0,5 mg, ce qui semble inadapté à ce contexte clinique. On peut proposer plutôt la betaméthasone orale dans cette indication.

Enfin, il ne faut pas oublier que l'intensité potentielle des douleurs engendrées par ce type de pathologie peut faire discuter la prescription d'un antalgique de niveau 2. Les traitements locaux n'ont fait l'objet d'aucune étude chez l'enfant, et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité chez l'adulte. Nous ne disposons pas d'assez d'éléments pour formuler une recommandation à leur sujet.

### **Recommandations Angine**

Les douleurs étant souvent modérées, il est recommandé de prescrire en première intention un antalgique de palier 1. Le paracétamol et l'ibuprofène semblent d'efficacité équivalente dans cette indication (Grade B).

L'intensité des douleurs engendrées par ce type de pathologie peut nécessiter la prescription d'un antalgique de niveau 2 (Accord professionnel).

Une corticothérapie orale de courte durée en association à l'antibiothérapie peut se discuter en cas d'angine streptococcique avec douleurs sévères, chez l'enfant à partir de 5 ans (Grade B).

#### **4.1.4. Otite**

##### Introduction

L'otite moyenne aiguë est une pathologie de l'enfance très fréquente et douloureuse. Son traitement comporte une composante antibiotique et une composante antalgique. Si plusieurs recommandations ont été émises concernant les modalités de l'antibiothérapie, on trouve étonnamment peu de

publications s'intéressant à l'analgésie. La recherche bibliographique a retenu trois publications principales sur le sujet :

- les recommandations de la Société Française d'ORL (SFORL) de 2001 sur les traitements locaux de l'otite moyenne aiguë [681] ;
- les recommandations de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) de 2004 [682] ;
- la revue Cochrane de 2006 sur les traitements locaux de l'otite moyenne aiguë [683].

### Traitement général

Il fait appel aux antalgiques de palier 1 par voie orale. On peut utiliser le paracétamol et l'ibuprofène. En cas de douleur sévère et persistante, on peut recommander la prescription de codéine orale à partir de l'âge d'un an.

Une étude française de 1996 [684] montre la supériorité de l'ibuprofène par rapport au placebo chez 219 enfants.

### Traitement local

Le traitement local d'une otite moyenne aiguë ne peut être envisagé qu'après avoir vérifié l'absence de perforation du tympan.

La seule étude de bonne qualité méthodologique retenue par la Cochrane et l'AAP date de 1997, et montre l'efficacité de gouttes contenant de la benzocaïne chez des enfants de plus de 5 ans [685], mais ce produit n'est pas disponible en France. Concernant les spécialités disponibles en France, la seule étude citée par la SFORL date de 1993 [686]. Elle montre l'efficacité d'une application locale de phénazone et de chlorhydrate de lidocaïne chez 18 enfants âgés de 1 à 10 ans, atteints d'une otite congestive. En l'absence de nouvelles données exploitables depuis 2000, on recommande de continuer à suivre les propositions de la SFORL : « Des gouttes auriculaires contenant un anesthésique local peuvent être prescrites dans l'otite moyenne congestive, l'otite phlycténulaire et l'otite barotraumatique. Leur effet est rapide, exclusivement antalgique et de courte durée. Ces applications doivent donc être répétées. »

Pour l'enfant de moins d'un an, aucune étude n'a été réalisée, aucun traitement local ne peut pour l'instant être recommandé, bien que l'association phénazone-chlorhydrate de lidocaïne ait l'AMM dans cette tranche d'âge.

#### **Recommandations Otite**

L'intensité de la douleur de l'otite peut conduire à recommander une association d'antalgiques. Il est recommandé d'utiliser le paracétamol et l'ibuprofène (Grade B). En cas de douleur sévère et persistante, on peut recommander la codéine orale à partir de l'âge d'un an (Accord professionnel).

Chez l'enfant de plus d'un an, des gouttes auriculaires contenant un anesthésique local peuvent être prescrites dans l'otite moyenne congestive, l'otite phlycténulaire et l'otite barotraumatique, en l'absence de perforation tympanique (Grade C).

#### **4.1.5. Vaccinations**

Douze articles ont été retenus pour ce sujet. Parmi ceux-ci, on compte 7 études prospectives comparatives. 6 sont de niveau 2 [687,688,689,690,691,692], 1 de niveau 4 [693]. Une importante et récente revue de la littérature proposant des recommandations reprend les principales publications [694]. D'autres revues ou recommandations ont également été analysées [695,696,697,698].

Il convient de rappeler que lors des vaccinations, la qualité des relations entre médecin, parents et enfant est primordiale. De nombreuses méthodes analgésiques non médicamenteuses, faisant en particulier appel à la distraction ont été évaluées, et ont montré leur efficacité.

Les traitements topiques n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité. Un traitement local peut diminuer la douleur liée à l'effraction cutanée, ainsi que la contracture musculaire associée, mais ne peut pas diminuer la douleur lors de l'injection du vaccin. L'association lidocaïne-prilocaine [687, 689,690,692,694] ne montre que des résultats cliniquement peu significatifs. De plus, les études disponibles en faveur de cette association sont de qualité souvent médiocre. Ce traitement est contre-indiqué pour la vaccination intra-dermique par le BCG en raison de l'inactivation potentielle de ce vaccin vivant, qui n'a jamais été prouvée.

Néanmoins, en dehors de ce cas particulier, on peut recommander son utilisation dans le cadre de la vaccination.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer le bénéfice de l'association lidocaïne-prilocaine, prenant en compte notamment l'inconfort lié au retrait du patch, l'impact psychologique du recours à une crème anesthésiante, et le rapport coût-bénéfice.

Un autre topique, l'améthocaine, non disponible en France, a fait la preuve de son efficacité dans la littérature anglo-saxonne [], dans le cadre de la vaccination sous-cutanée R.O.R.

Les sprays réfrigérants n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'études récentes pour être recommandés [694]. Les études plus anciennes [697] retrouvaient des résultats discordants. Néanmoins, leur très faible coût, leur facilité d'utilisation et leur absence d'effets indésirables chez le grand enfant pourraient en faire une alternative intéressante aux autres topiques.

L'administration orale de solutions sucrées pour prévenir la douleur liée à la vaccination peut être recommandée chez l'enfant de moins de 4 mois. Plusieurs études récentes [687,693,694,698] viennent confirmer les résultats publiés avant 2000. Cependant, aucune étude n'a été réalisée avec le calendrier vaccinal français, et la limitation d'âge à 4 mois pourrait être remise en question par de nouvelles études.

Enfin, même si peu d'études [688,694] viennent étayer cette proposition, un traitement systémique par paracétamol oral peut être recommandé pour les 24 à 48 heures suivant la vaccination, en raison de la fréquence des troubles généraux survenant au cours de cette période.

### **Recommandations Vaccination**

La douleur provoquée par les vaccins est variable selon la nature du vaccin.

L'administration orale de solutions sucrées et la succion sont recommandées pour prévenir la douleur liée à la vaccination chez l'enfant de moins de 4 mois (Grade B). En dehors du BCG, on peut recommander l'utilisation topique de l'association lidocaïne-prilocaine (Grade C).

Il est recommandé d'associer les techniques de distraction (Grade B).

#### **4.1.6. Poussées dentaires**

L'ensemble des publications s'accorde pour souligner que la poussée dentaire n'est pas un diagnostic à ce jour. L'attitude à adopter est celle du traitement antalgique non spécifique d'une douleur modérée du petit enfant. Il importe de ne pas attribuer trop facilement à une éruption dentaire un symptôme présenté par un nourrisson, et d'insister auprès des parents pour qu'ils reviennent consulter en cas de persistance ou aggravation du tableau clinique.

Aucune étude prospective n'a été retrouvée dans la littérature. Une étude rétrospective, non spécifiquement axée sur les poussées dentaires [699], ainsi que 3 articles proposant une revue de la littérature accompagnée de recommandations ont été retenus [700,701].

Toutes les publications proposent un traitement général par paracétamol, associé « au besoin » à des gels locaux contenant de la lidocaine, disponibles sur le marché anglo-saxon, mais absents du marché français.

On peut donc recommander l'utilisation du paracétamol oral.

Les solutions et gels locaux contenant du chlorhydrate d'amyléine ou de l'extrait de tamarin, disponibles en France, bien qu'ils soient très fréquemment utilisés, n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité, et ne peuvent pour le moment faire l'objet d'aucune recommandation.

## **4.2. SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES A L'HOPITAL**

### **4.2.1. Brûlures**

#### *4.2.1.1. Introduction*

La recherche bibliographique permet d'identifier 14 publications postérieures à décembre 2000 sur le sujet :

- 3 références ont un niveau de preuve correct (niveau 2) ; elles sont relatives au traitement des douleurs provoquées par les soins mais seulement 1 de ces 3 études concerne une population pédiatrique ;
- 7 références ont un niveau de preuve faible (niveau 3 et 4) ; elles sont relatives au traitement de la douleur de fond, à la douleur des sites de prises de greffe ou à des enquêtes de pratiques ;
- 4 références sont des revues générales.

La plupart des références concernent des brûlures étendues et/ou avec signes de gravité, prises en charge en milieu hospitalier.

#### *4.2.1.2. Caractéristiques de la douleur*

La douleur de la brûlure est l'une des douleurs post-traumatiques les plus intenses. Elle est constituée d'un fond douloureux permanent sur lequel viennent se greffer des épisodes d'exacerbation transitoire déclenchés par les actes thérapeutiques, les mouvements et la rééducation. Ces différentes formes de douleur, douleur de fond et douleurs provoquées, doivent être évaluées et traitées séparément [702,703].

La lésion tissulaire induit une diminution du seuil de douleur et une majoration de la douleur provoquée par des stimulations qui intéressent non seulement la peau brûlée (hyperalgésie primaire) mais également la peau intacte autour de la brûlure (hyperalgésie secondaire).

Il n'existe pas de correspondance très stricte entre l'étendue ou la profondeur des lésions et les niveaux de douleur. Néanmoins les enquêtes de pratiques montrent une augmentation des besoins antalgiques à mesure que la surface des lésions augmente, chez l'adulte et chez l'enfant [704].

Au contraire de la douleur de fond, les douleurs provoquées ont tendance à s'aggraver en cours d'hospitalisation, avec la répétition des actes thérapeutiques, l'apparition de nouveaux foyers douloureux (sites donneurs d'autogreffes) et la progression de l'épithélialisation qui autorise une rééducation plus intensive. Les douleurs provoquées sont généralement beaucoup plus intenses que la douleur de fond, et ceci a été bien documenté chez l'enfant. La douleur provoquée lors des pansements a pour origine les afférences cutanées en peau saine et en peau brûlée. Il est bien établi que les brûlures induisent des modifications importantes de la sensibilité cutanée, caractérisées par une diminution du seuil de douleur (allodynie) et par une majoration de la douleur provoquée par des stimulations qui intéressent non seulement la zone brûlée mais également la peau intacte autour de la brûlure (hyperalgésie).

Les douleurs provoquées pendant les séances de rééducation associent à la composante cutanée (étirement des zones brûlées pour atteindre la position d'amplitude cutanée maximale), une composante musculaire et articulaire. En réanimation, les enfants gravement brûlés doivent être

mobilisés quotidiennement pour prévenir les complications de décubitus. La rééducation constitue probablement un des challenge les plus difficiles pour le traitement de la douleur. Une analgésie insuffisante favorise l'apparition d'attitudes vicieuses et empêche toute participation de l'enfant à la séance. Mais à l'inverse une analgésie et une sédation trop importantes favorisent l'enraidissement articulaire.

#### 4.2.1.3. *Traitement de fond de la douleur*

Le traitement de fond de la douleur repose sur l'administration systématique d'antalgiques à intervalle fixe [705]. La douleur de la brûlure est une douleur de forte intensité qui justifie le recours aux antalgiques de palier 3 par voie intraveineuse.

##### Brûlures étendues et/ou avec signes de gravité

La dose efficace doit être atteinte par palier selon le principe de titration. L'analgésie est entretenue par une perfusion continue ( $20-50 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) supplémentée par des bolus ( $20-50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) injectés par les patients (PCA), ou par les infirmières (enfants âgés de moins de 6 ans, brûlures et pansements entravant l'utilisation du bouton-poussoir). Les doses doivent être réduites de moitié chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois.

La prescription de paracétamol et d'AINS en association avec la morphine est utile pour réduire la consommation de morphine et/ou l'incidence des effets indésirables. En cas de brûlure grave, la prescription d'AINS doit être différée de quelques jours à cause de l'hypovolémie.

##### Brûlures peu étendues sans signe de gravité

La morphine est utilisée d'emblée par voie orale lorsque les lésions sont plus limitées. La posologie nécessaire est habituellement comprise entre  $0.6$  et  $1.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , répartis en six prises. Des interdoses permettent de contrôler les épisodes douloureux intercurrents. Une fois que les besoins antalgiques sont stabilisés, l'utilisation d'une présentation à libération prolongée permet de diminuer le nombre de prises en conservant une analgésie stable et de bonne qualité.

Les agonistes-antagonistes (nalbuphine) ont peu de place dans la prise en charge initiale à l'hôpital du fait de l'effet plafond. Les agonistes faibles (codéine, tramadol) sont indiqués en ville.

#### 4.2.1.4. *Traitement des douleurs provoquées*

Le caractère hautement répétitif des soins, quotidiens voire pluriquotidiens au début, est propice au développement de phénomènes de mémorisation et de programmation neurobiologique qui peuvent majorer la douleur lors des soins ultérieurs.

##### Brûlures étendues et/ou avec signes de gravité

La réalisation d'un pansement de brûlure nécessite une analgésie-sédation profonde, voire une anesthésie générale.

##### Brûlures peu étendues sans signe de gravité

Le traitement de référence est l'administration de morphine, sous forme de comprimé à libération immédiate, au minimum 40 min avant le soin. La posologie est de  $0,2$  à  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Les études comparatives utilisant l'hydromorphone ainsi que le fentanyl par voie nasale ou transmuqueuse [706,707,708] ne montrent pas de supériorité par rapport à la morphine.

Pour les enfants qui n'ont pas de morphine en traitement de fond, il peut être proposé une dose de codéine orale de  $0.6$  à  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

Au cours du soin, la sédation peut être renforcée par l'administration de MEOPA. D'autres agonistes puissants comme l'oxycodone sont régulièrement utilisés dans cette indication hors de France. Il existe également à l'étranger des sucettes au fentanyl qui permettent une administration orale transmuqueuse. Cette forme galénique, spécialement conçue pour les enfants, s'est avérée plus efficace qu'une prémédication orale à l'hydromorphone chez l'enfant brûlé [709].

Les benzodiazépines sont utilisées en association aux morphiniques pour leurs propriétés anxiolytique, sédative et amnésiante. Le midazolam est administré par voie orale ou rectale 20 à 30 min avant le soin.

L'association codéine-paracétamol est aujourd'hui l'un des traitements les plus prescrits chez l'enfant brûlé mais il n'existe en réalité aucune donnée scientifique ni aucune étude comparative pour justifier cette prescription.

En France, le traitement de référence est donc la morphine, administrée par voie orale ou IV au début, en cas de brûlure sévère. La posologie efficace, généralement entre 0,2 et 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> 6 fois par 24 h, doit être atteinte par palier selon le principe de titration.

### **Recommandations Brûlures**

La douleur de la brûlure est parfois assez forte pour justifier le recours à la morphine (Grade A).

Pour les brûlures étendues, la dose efficace doit être atteinte par paliers selon le principe de titration. L'analgésie est entretenue par une perfusion continue (20-50 µg/kg/h) supplémentée par des bolus (20-50 µg/kg) injectés par les patients (PCA) ou les infirmières (avant 6 ans, brûlures et pansements entravant l'utilisation du bouton-poussoir) (Grade B). L'association au paracétamol ou à un d'AINS est utile pour réduire la consommation de morphine et/ou l'incidence des effets indésirables.

Pour les brûlures peu étendues, la morphine est utilisée d'emblée par voie orale. La posologie nécessaire est habituellement d'au moins 1 mg/kg/j, réparti en six prises. Des interdoses permettent de contrôler les épisodes douloureux intercurrents.

#### **4.2.2. Fractures aux urgences et en pré-hospitalier**

##### *4.2.2.1. Introduction*

Ce paragraphe traite de l'analgésie appropriée pour les enfants arrivant en consultation avec un traumatisme fermé ou une suspicion de fracture d'un membre. En effet, avant que la réduction ne soit envisagée, la fracture est source de douleurs importantes lors des transferts, des mobilisations, des examens cliniques et radiologiques, ou de la mise en place de dispositifs d'immobilisation. Il importe de bien la soulager dès ce moment-là, sans attendre le traitement curatif.

La réduction des fractures est un geste très douloureux, qui nécessite des moyens antalgiques importants. La réduction s'effectuera au mieux sous anesthésie générale au bloc opératoire.

La réduction rapide à foyer fermé d'une fracture simple peut se discuter aux urgences, si des mesures associant une sédation suffisante et des antalgiques de niveau 3 sont mises en œuvre. Pour cela, il faut disposer des moyens humains et matériels nécessaires pour réaliser cette procédure dans de bonnes conditions de sécurité, tels que décrits de façon non spécifique au paragraphe « sédation-analgésie ». En aucun cas ce geste ne peut être envisagé sous couvert d'une analgésie de niveau 1 ou 2. En aucun cas ce geste ne peut s'envisager sans sédation associée.

##### *4.2.2.2. Traitement antalgique par voie générale*

Le traitement classique est une analgésie par voie générale. Au vu de l'intensité des douleurs provoquées, il est habituellement nécessaire d'associer des antalgiques de niveau 1 et 3. La voie orale est possible et efficace en attendant la mise en place potentielle d'une voie veineuse périphérique.

Le paracétamol est prescrit en première intention, mais est insuffisant en monothérapie.



L'ibuprofène a montré son intérêt dans cette indication : même s'il est insuffisant en monothérapie, son efficacité est supérieure à celle du paracétamol ou de la codéine seuls [710] pour des traumatismes fermés des membres datant de moins de 48 heures chez 336 enfants de plus de 6 ans. Aucune étude pédiatrique n'a évalué son intérêt en association avec d'autres antalgiques.

La voie d'administration des morphiniques a fait l'objet de nombreuses études. La morphine orale, à la dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , a prouvé son efficacité et son innocuité dans une étude prospective ouverte [711] sur 91 enfants âgés de 6 mois à 16 ans, consultant aux urgences pédiatriques pour une douleur post-traumatique.

Une autre étude, plus ancienne et d'effectif moindre (47 enfants de 3 à 13 ans avec une fracture fermée de l'avant-bras) a mis en évidence une analgésie plus rapide et plus prolongée avec de la morphine IV par rapport à la morphine orale [712], mais les doses orales étaient faibles, et le temps nécessaire à la mise en place de la voie veineuse n'était pas pris en compte.

Une étude récente randomisée ouverte a comparé l'analgésie obtenue avec  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine IV ou du fentanyl oral transmuqueux (OFTC) à  $10\text{-}15 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ , chez 87 enfants de 8 à 18 ans consultant aux urgences pour suspicion de fracture d'un membre [713]. Les résultats sont légèrement en faveur du fentanyl transmuqueux à partir de 30 minutes, avec un effet prolongé jusqu'à la 75<sup>ème</sup> minute (fin de l'étude). Ce type de produit n'est pas disponible en France, mais cette voie d'administration pourrait faire l'objet d'études complémentaires.

Dans une étude méthodologiquement très solide, mais n'incluant que 67 patients (7-15 ans, fracture d'un membre aux urgences), le fentanyl intranasal à la dose de  $1,7 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  procure une analgésie identique à  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine IV, sans effet secondaire notable rapporté [714]. Là encore, ce produit n'est pas disponible en France, mais cette voie d'administration pourrait constituer une alternative intéressante à la voie IV, permettant de s'affranchir du délai et des désagréments liés à la pose d'une voie veineuse périphérique.

Enfin, une étude anglaise met en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de la diamorphine en spray nasal [715] chez 404 enfants de 3 à 16 ans arrivant aux urgences pour une fracture de membre. Cette molécule était comparée à une injection intramusculaire de morphine. L'analgésie a été comparable, mais obtenue plus rapidement avec la diamorphine. Par ailleurs, le spray nasal a été mieux accepté par les familles et l'équipe soignante. Ce produit n'est pas disponible sur le marché français.

#### 4.2.2.3. *Analgésie locorégionale*

En France, la conduite à tenir est basée sur 2 Conférences d'Experts de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) suivantes :

- Anesthésie locorégionale chez l'enfant (1997) [716] ;
- Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation, dans le cadre des urgences (2002) [717].

Selon ces textes, chez l'enfant, aux urgences, « les anesthésies tronculaires se limitent aux blocs fémoral ou ilio-fascial pour les fractures de fémur, et aux blocs tronculaires au poignet pour la traumatologie de la main. », « seule la lidocaïne est recommandée », et « le matériel de réanimation, adapté à l'âge de l'enfant, doit être immédiatement disponible ». On se reportera au texte des conférences d'experts pour le détail des doses et matériels à utiliser.

Comme dans le cadre de la sédation-analgésie à réaliser lors de procédures douloureuses, le premier problème soulevé est alors celui de la formation des médecins amenés à réaliser ces gestes. Les médecins non-anesthésistes souhaitant pratiquer ces anesthésies locorégionales doivent pouvoir justifier :

- d'une formation théorique et pratique initiale encadrée par des médecins anesthésistes-réanimateurs, sans que les textes précisent davantage la teneur de cette formation ; d'une formation médicale continue accréditée ;
- d'une compétence en réanimation leur permettant de prendre en charge toutes les complications potentielles des produits utilisés, y compris le choc anaphylactique et l'arrêt cardiaque.

Le second problème abordé est celui des moyens humains et matériels à mettre en œuvre. La nécessité de recourir à un anesthésiste-réanimateur extérieur aux urgences peut engendrer d'importants délais avant la réalisation du bloc. Mais la réalisation des blocs par des urgentistes ne se conçoit que moyennant la formation et le maintien des compétences citées au paragraphe précédent. Par ailleurs, il faut former des infirmières à la surveillance des blocs réalisés, et à la surveillance d'une sédation associée, si elle est indiquée. Tout le matériel de réanimation, adapté à tous les âges, doit être disponible sur place, ainsi que les moniteurs de surveillance hémodynamique et respiratoire.

Il est important de faire ici remarquer l'écart considérable qui existe entre les recommandations que nous venons de citer et les données disponibles dans la littérature. Aucune étude française sur l'anesthésie locorégionale pédiatrique aux urgences n'a été retrouvée. Aucune étude sur les « blocs tronculaires au poignet pour la traumatologie de la main » n'a été retrouvée dans le contexte des urgences.

Un article proposant un bloc axillaire pour les fractures de l'avant-bras a été retenu [718]. L'étude inclut 41 enfants de plus de 8 ans, mais la technique employée, par voie transartérielle et sans neurostimulateur, ainsi que l'important taux d'échec ou de blocs incomplets (50%) ne permettent pas de recommander cette procédure.

Trois articles sur le bloc du nerf fémoral ont été retenus.

- Une étude rétrospective a été réamaisée sur les FNB (Femoral Nerve Blocks) pratiqués aux urgences chez des enfants ayant une fracture de la diaphyse fémorale [719]. Les auteurs précisent que même s'il n'y a aucune étude randomisée construite sur le sujet, les différentes recommandations et avis des auteurs suggèrent que la "meilleure pratique" est de réaliser un FNB aussi rapidement que possible pour les enfants présentant une fracture isolée de la diaphyse fémorale. Sur 117 patients, 97 ont eu un FNB aux urgences. Ce FNB a été réalisé avec de la bupivacaine sans neurostimulateur par un urgentiste 32 fois sur 97. Les autres FNB ont été réalisés par un médecin extérieur aux urgences, principalement un anesthésiste. Aucune complication n'est survenue. Efficacité et sécurité se sont révélées identiques quel que soit le médecin qui réalise le FNB. La seule différence réside dans le délai de réalisation: inférieur à 1 heure si c'est un urgentiste qui effectue le FNB, très supérieur si c'est un médecin extérieur, qu'il faut appeler et attendre. En conclusion, les auteurs suggèrent que l'apprentissage de la technique soit inclus comme un "standard" de la formation des urgentistes. L'utilisation de bupivacaine va à l'encontre des recommandations de la SFAR, et la procédure décrite dans cet article ne peut donc être appliquée en France.

- Une étude randomisée de niveau 2, sans aveugle (jugé impossible à réaliser) a comparé un FICNB (Fascia Iliaca Compartment Nerve Block) réalisé à l'aide de ropivacaine à une injection de morphine IV  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  [720] : 55 enfants de 16 mois à 15 ans consultant aux urgences pour fracture isolée de la diaphyse fémorale ont été inclus. Les auteurs détaillent leur méthode de formation des urgentistes par les anesthésistes, et leur dispositif annuel de maintien des compétences. Le score de CHEOPS à 9,5 à l'arrivée était identique dans les deux groupes. On a observé une meilleure analgésie à partir de 30 minutes pour le FICNB (5,8 vs 7,5), soit une différence de 18%, qui se prolonge sur plusieurs heures. La durée totale d'analgésie a été de 313 vs 60 minutes en faveur du FICNB. Moins de médicaments «rescue» ont été prescrits avec le FICNB. Aucune complication n'est survenue. En conclusion, de l'aveu même des auteurs, et malgré leurs résultats encourageants, il n'y a pas encore assez de données pour formuler des recommandations fermes. L'utilisation de ropivacaine va à l'encontre des recommandations de la SFAR, et la procédure décrite dans cet article ne peut donc être appliquée en France.

- Enfin, une étude a comparé un bloc fémoral continu à une injection unique dans le même contexte clinique chez 40 enfants de 1 à 16 ans souffrant d'une fracture isolée de la diaphyse fémorale aux urgences [721]. Les auteurs obtiennent une meilleure analgésie avec le bloc continu, prescrivent moins d'antalgiques supplémentaires, mais leurs résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Ils insistent une nouvelle fois sur les principaux déterminants de la réussite de l'anesthésie locorégionale aux urgences: avoir une équipe formée et entraînée (quelques échecs lors de la pose des cathéters) et des structures matérielles et humaines capables d'assurer la surveillance correcte des malades, en particulier sous bloc continu.

Au total, l'anesthésie locorégionale aux urgences pédiatriques en France ne peut pour le moment s'envisager que dans le cadre strict défini par les conférences d'experts, en respectant les contraintes de formation, de compétence, d'équipement et de surveillance recommandées. Le seul anesthésique local conseillé reste la lidocaïne. La sédation éventuellement associée se discute au cas par cas, et obéit aux règles générales définies pour la sédation lors de procédures douloureuses. L'anesthésie locorégionale doit être associée au traitement par voie générale décrit au paragraphe précédent. Le contact verbal et la qualité des relations entre le médecin, le patient et sa famille sont une fois de plus primordiaux, et tous les moyens analgésiques non-médicamenteux doivent être utilisés pour faciliter la prise en charge. Il semble très important de réaliser de nouvelles études bien structurées sur ce sujet.

#### 4.2.2.4. Traitements topiques des entorses et contusions

La seule étude pédiatrique concerne des adolescents de plus de 14 ans, et montre l'efficacité d'un gel contenant de l'ibuprofène à 5% versus placebo, appliqué quotidiennement pendant une semaine [722]. Mais nous disposons à ce sujet de trop peu de données pour formuler une recommandation.

### **Recommandations Fractures aux urgences et en pré-hospitalier**

Au vu de l'intensité des douleurs, il est habituellement nécessaire d'associer un AINS, du paracétamol et un antalgique de palier 3 (Grade B). La voie orale est possible et efficace en attendant la mise en place potentielle d'une voie veineuse périphérique.

En cas de fracture du fémur, il est recommandé de pratiquer un bloc ilio-fascial

### **4.2.3. Douleur abdominale aiguë de la FID aux urgences et administration de morphiniques**

La conduite de l'analgésie aux urgences d'un enfant souffrant de douleur abdominale aiguë et suspect d'appendicite a fait l'objet d'études seulement ces dernières années.

Classiquement il était stipulé et enseigné qu'aucune analgésie puissante ne devrait être administrée de peur de gêner le diagnostic. La question de savoir s'il est dangereux ou non d'administrer une analgésie morphinique aux patients se présentant aux urgences avec une douleur abdominale aiguë suspecte d'être chirurgicale est l'objet depuis longtemps d'a priori, d'interdits systématiques et de débats sur le danger potentiel de masquer les symptômes en particulier la défense, et donc de retarder le diagnostic et l'indication opératoire.

La revue de la littérature sur l'emploi de la morphine (ou morphinique comparable) dans cette situation trouve 4 études pédiatriques, une revue de 2003 (8 études adulte, une pédiatrique), une méta-analyse de 2006 (9 études adulte et 3 études enfant), et une revue Cochrane de juillet 2007 chez l'adulte (6 études).

#### Etudes pédiatriques

Aucune étude n'est retrouvée sur l'emploi du paracétamol ni des antispasmodiques devant un abdomen aigu. Ils sont cependant couramment prescrits, leur efficacité est modeste ou nulle (avis d'expert). Dans ces conditions, aucune recommandation ne peut être formulée sur cette classe thérapeutique.

Concernant l'emploi d'un morphinique puissant chez l'enfant, quatre études sont trouvées :

- Dans une étude prospective randomisée en double-aveugle, chez 60 enfants avec douleur abdominale aiguë et EVA > 5, la morphine 0.1mg.kg<sup>-1</sup> IV contre placebo diminue la douleur, ne change pas la défense et améliore la sensibilité diagnostique (on opère inutilement moins d'enfants) sans changer la spécificité (la morphine n'empêche pas le diagnostic) [723].

- Dans une étude canadienne randomisée en double-aveugle, 108 enfants de 5-16 ans suspects d'appendicite reçoivent après examen soit 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> de morphine IV soit un placebo (doses répétées 15 min plus tard si persistance de la douleur, après nouvel examen) [724]. Finalement 31 enfants du groupe M et 26 du groupe P avaient une appendicite. Il n'y a pas de différence dans les deux groupes concernant le nombre d'appendicites perforées, la répartition des autres diagnostics, les diagnostics d'enfants opérés secondairement après décision initiale de surveillance (7 dans le groupe M, avec appendicite vraie, et 6 dans le groupe P, avec 4 appendicites vraies). L'intervention a trouvé un appendice normal une fois dans le groupe M et 4 fois dans le groupe P. Il n'y a pas eu de retard ou d'erreur diagnostiques ni de complication dans le groupe morphine.

- Une étude scandinave prospective randomisée en double-aveugle avait pour but de rechercher si les morphiniques influençaient le diagnostic et les résultats de la palpation abdominale en modifiant la défense [725]. Soixante-trois enfants de 4 à 15 ans consultant pour douleur abdominale aiguë avec une EVA > 5 ont reçu soit un placebo soit de l'oxycodone orale 0.1 mg.kg<sup>-1</sup>. Le chirurgien les examinait et donnait son avis diagnostique avant, une heure et trois heures et demie après. La sensibilité diagnostique a augmenté dans le groupe M et la spécificité est restée identique, pour une amélioration finalement de la « vérité » du diagnostic préopératoire qui est passée de 72 à 84% dans le groupe M (non significatif). Globalement la palpation n'a pas été modifiée par le morphinique, avec cependant 3 cas de régression de la défense, finalement non opérés (à raison). La laparotomie réalisée chez 17 patients du groupe M et 14 patients du groupe placebo retrouvait un appendice sain dans 4 cas de chaque groupe. Un seul cas de retard de diagnostic était observé dans le groupe P.

- Récemment tous les enfants suspects d'appendicite aux urgences de l'hôpital Saint Justine (à Montréal) et ayant une douleur intense (EVA > 5), étaient randomisés pour recevoir soit de la morphine 0,1 mg/kg IV (n = 45) soit un placebo (n = 42) [726]. La diminution des scores de douleur était identique dans les deux groupes (aux alentours de 2 points) (c'est la seule étude où le morphinique fait baisser le score de douleur autant que le placebo). Le délai depuis l'admission aux urgences jusqu'à la décision chirurgicale était identique (environ 4h30). Les auteurs concluent que l'administration de morphine, devant une présomption d'appendicite, avant l'avis chirurgical, ne retarde pas la décision.

#### Revue disponibles

Dans l'analyse de 7 études chez l'adulte et d'une pédiatrique (celle de Kim 2002 [723]), la conclusion est qu'il n'y a pas de danger à administrer un morphinique [727].

Dans une méta-analyse de 9 essais chez l'adulte et trois chez l'enfant, portant sur les changements de l'examen clinique après morphinique, les différences existent mais restent faibles (RR : 1.5 ; IC 95% : 0.85-2.69) et celles-ci n'ont pas d'effet sur les erreurs de décision [728].

Dans la méta-analyse de la Cochrane collaboration en 2007, 6 études contre placebo totalisant 699 adultes (4 avec la morphine 5 à 15 mg, 1 avec tramadol 1 mg.kg<sup>-1</sup>, 1 avec papaveretum), la douleur diminue (sauf avec le tramadol), les changements de l'examen physique sont non significatifs, il n'y a pas de différence significative dans les erreurs de diagnostic, les erreurs de décision thérapeutique, la morbidité, les nausées et vomissements [729].

#### Recommandations déjà disponibles

Une conférence de consensus consacrée à l'appendicite, son diagnostic et son traitement a été publié par l'ANDEM en 1997 [730]. Il est précisé que les traitements antalgiques, même morphiniques, peuvent être prescrits au cours de la phase de surveillance et d'évaluation diagnostique, à condition de renouveler les examens cliniques au terme de leur délai d'efficacité thérapeutique avant l'injection suivante.

#### Enquêtes de pratique disponibles

Quatre enquêtes américaines récentes se sont intéressées à l'analyse des pratiques effectives sur dossiers (études rétrospectives) ou aux opinions des urgentistes et chirurgiens pédiatriques :

- sur 702 réponses, « jamais d'antalgiques prescrits » par 61% des chirurgiens [731] ;

- dans une étude chez 290 enfants, 14% avaient reçu une analgésie et 46% avaient été opérés [732] ;
- sur 438 enfants vus aux urgences pour douleur abdominale aiguë, 112 ont reçu une analgésie [733] ;
- sur 582 enfants vus aux urgences pour douleur abdominale aiguë, deux ans plus tard, 53 (9%) ont reçu une analgésie morphinique et 34 fois la posologie était inférieure à celle recommandée [734].

### Conclusion

L'analyse fondée sur les preuves permet d'autoriser l'administration d'une injection IV de morphine ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), ce qui soulage le patient sans entraîner ni erreur ni retard diagnostique. La défense est légèrement modifiée, mais de façon non significative. Le délai avant décision opératoire n'est pas modifié, le pourcentage d'enfants opérés à tort ne change pas (ou a une légère tendance non significative à diminuer). Le pourcentage d'enfants opérés avec retard ne change pas non plus. Une tendance à l'amélioration de la sensibilité diagnostique est observée.

Malgré les preuves accumulées, les attitudes et les interdits n'ont pas changé (avis d'experts et 2 enquêtes récentes auprès d'urgentistes et de chirurgiens). Pourtant l'analgésie morphinique figure déjà dans les recommandations françaises concernant l'appendicite en 1997.

Le nombre d'enfants inclus dans ces études reste faible ( $n = 318$ ) mais il existe une méta-analyse chez l'adulte incluant 699 patients aboutissant au même résultat.

#### **Recommandations**

##### **Douleur abdominale aiguë de la FID aux urgences et en pré-hospitalier**

Devant un enfant consultant aux urgences pour un « abdomen aigu » du quadrant inférieur droit, chez qui on suspecte une appendicite, une injection de morphine ( $0,1 \text{ mg/kg IV}$ ) diminue la douleur et n'entrave pas la conduite diagnostique, concernant notamment un retard de décision ou un risque supplémentaire d'erreur de décision (Grade A).

En ville, l'utilisation d'un antalgique de palier 3 par voie orale peut être envisagé (Accord professionnel), dans l'attente d'un avis chirurgical.

Le paracétamol et les antispasmodiques n'ont pas d'efficacité prouvée.

#### **4.2.4. Traitement curatif des douleurs liées aux mucites en pédiatrie**

##### *4.2.4.1. Introduction*

Du fait des données modestes en pédiatrie, les données publiées chez l'adulte dans cette indication, ont également été évaluées.

La majorité des études portant sur la prise en charge des mucites en pédiatrie ont pour sujet les soins et les traitements préventifs de cette affection : bains de bouches (BDB) topiques divers et plusieurs molécules, dont un traitement homéopathique [735]. Ainsi en préventif, la Palifermine® étudiée seulement chez l'adulte, semble-t-elle être un médicament efficace dans les mucites chimio- et/ou radio-induites [736]. L'ensemble de ces données sont bien résumées dans l'article de la Cochrane [737].

Par ailleurs, les études évaluant les soins curatifs des mucites de l'enfant ne comprennent pas le plus souvent d'évaluation satisfaisante de la douleur par des échelles validées. Elles ne traitent pas spécifiquement le symptôme douleur mais plutôt l'état de la muqueuse buccale [738]. L'échelle la plus utilisée est l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (cf annexe 2).

Globalement, les données scientifiques publiées restent modestes. Il y a très peu d'études comparatives en pédiatrie. La plupart de ces études évaluent un traitement administré par voie systémique, en intra-veineux le plus souvent, tandis que celles des populations adultes évaluent un traitement local (topique ou BDB divers).

Il faut également noter qu'aucune étude prospective ou comparative portant sur l'antalgie des douleurs provoquées par les mucites herpétiques n'est disponible en pédiatrie. Finalement, la grande majorité des études pédiatriques traite des mucites provoquées par les traitements anti-cancéreux. Les données récentes de physiopathologie évoquant le caractère « systémique » de la mucite [739] plaident en faveur de l'administration d'un traitement général quasi-systématiquement associé aux soins locaux.

#### 4.2.4.2. Traitement curatif des douleurs liées aux mucites cancéreuses en pédiatrie

- Traitements généraux

Les études évaluant l'effet des opoïdes par voie générale sont présentées tableau 11.

On ne trouve pas dans la littérature d'étude en pédiatrie sur l'utilisation en curatif de l'Actiq® (fentanyl transmuqueux.)

Une revue générale de la littérature [740] montre qu'il n'existe pas d'étude randomisée ou comparative en pédiatrie concernant l'utilisation du fentanyl transdermique. Les données pédiatriques montrent que la délivrance du produit au travers de la peau n'est pas constante pendant 72 h, avec diminution précoce des concentrations sériques ; le temps pour obtenir un état d'équilibre est plus long que chez les adultes, la clairance est plus élevée entre 1.5-5 ans que chez les adultes, les enfants de plus de 10 ans ont une clairance du produit plus élevée. Globalement, la tolérance est bonne et l'acceptabilité correcte en pédiatrie, en dehors d'une publication faisant état, chez 41 enfants, d'une tolérance neurologique médiocre (32%) avec des effets indésirables de type agitation, dépression, convulsion ou dyskinésie, ...!). Une étude portant sur 199 enfants traités par le patch 12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$  avec sa nouvelle matrice montre à l'inverse, une tolérance et une efficacité correctes. Ce produit pourrait être moins constipant que la morphine en libération LP. L'auteur recommande qu'il soit « restreint aux patients avec des douleurs stables ». Le ratio d'équianalgésie proposé est pour 30  $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$  de morphine per os, de donner 12  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$  de fentanyl puis d'utiliser les tables d'équivalence.

Il n'y a pas d'étude sur l'effet des médecines alternatives, type acupuncture ou autre, en pédiatrie.

- Traitements locaux en pédiatrie

Une étude randomisée chez 40 enfants recevant un débridement buccal ou non lors d'une mucite montre une diminution de la douleur [741].

Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation de xylocaïne en gel en pédiatrie. Quelques cas cliniques d'accident sévère après surdosage ont été publiés en pédiatrie [742,743,744,745] et chez l'adulte [746]. Notons la petite étude comparative ouverte d'Elad 1999 [747] : 5 patients adultes avec mucite post-BMT versus 5 adultes sains faisant des bains de bouche avec 5 ml de lidocaine solution 2% pendant 1 min et recraché, ont une absorption mineure mais supérieure aux sujets sains.

**Tableau 11 : Douleurs liées aux mucites en pédiatrie : traitement par voie générale**

Auteur	Type d'étude	Population	Traitement	Critères d'évaluation	Résultats	Remarques
Mackie, 1991 [748]	Ouverte	Mucite après transplantation médullaire (BMT) N = 20 (12-18 ans)	Morphine administrée par PCA (bolus seuls le jour et en continu la nuit en plus) vs IVC	Consommation de morphine, EVA quotidienne	Moins de morphine consommée dans le groupe PCA Absence de différence sur : - la douleur - les effets indésirables (nausées, attention, somnolence)	Etude ouverte, mais avec une bonne compréhension de la technique par les adolescents
Dunbar, 1995 [749]	Rétrospective	Mucites (69%) ou réaction du greffon contre hôte (GVH) ou autre post-BMT N = 39 enfants (4-12 ans)	Morphine ou hydromorphe administrée en PCA	Consommation d'opioïdes	Conclusion de l'auteur : il s'agit d'une technique acceptable et sécurisée	Aucune échelle de douleur n'est utilisée ; 20% des enfants ont remplacé la morphine par l'hydromorphe en raison d'effets indésirables.
Collins, 1996 [750]	Double-aveugle cross over	Mucite N = 10 enfants	Morphine en PCA versus hydromorphe	Consommation d'opioïdes EVA	Aucune différence n'est mise en évidence	Cette publication valide le ratio d'équianalgésie 7 mg de chlorhydrate de morphine pour 1 mg d'hydromorphe.
Duval, 2000 [751]	Ouverte	Affection hématologique maligne [mucite : 26 patients] N = 33 (4-17 ans)	Morphine en PCA., associée au paracétamol +/- clonazepam		Conclusion : technique applicable dès 5 ans avec une sécurité suffisante et une efficacité antalgique incomplète en cas de mucite mais permettant des nuits correctes	
Flogegard, 2003 [752]	Ouverte	Oncologie pédiatrique N = 72 enfants (douleurs diverses dont 6 mucites).	Morphine IV	Nombre de douleurs incidentes (« breakthrough pain »)	Bonne efficacité Tolérance acceptable : - vomissements (38%), - nausées (32%), - constipation (24%), - 1 surdosage réversible	-
Drake, 2004 [753]	Rétrospective	Douleurs cancéreuses (mucite : 70%) N = 22 (30 rotations)	Rotation d'opioïdes	Mesures de l'intensité douloureuse par le patient ou IDE s'occupant de l'enfant avec Wong Baker Faces Scale ou EVA, mesure des effets indésirables lors de la rotation	Scores de douleur : équivalents en pré et post-rotation Efficacité : 90%, lorsque la rotation est effectuée pour un problème d'effet secondaire important : 27/30 pour prurit, somnolence, nausée, myoclonie, ou rash Echec en cas de prurit (n = 2) et de somnolence (n = 1)	Pas de notion sur les ratios d'équianalgésie utilisés 23% des cas = 2ème rotation

					Conclusion : cette technique est utilisable en cas d'effets indésirables intolérables	
Collins, 1999 [754]	Ouverte	Enfants ayant des douleurs cancéreuses dont 3 enfants avec mucite, nécessitant un changement d'opioïde (chlorhydrate de morphine $45 \text{ mg.j}^{-1}$ per os = fentanyl $25 \text{ } \mu\text{g.h}^{-1}$ ) N = 11 (7-18 ans)	Fentanyl transdermique	Echelle de douleur verbale	Bonne tolérance : effets indésirables modérés (akathisie, anxiété n=1), Cinétique différente de celle observée chez les adultes : clairance plus rapide et concentration moindre chez les jeunes enfants. Conclusion : le fentanyl transdermique est utilisable en cas d'échec de la prise orale.	
Ruggiero, 2007 [755]	Ouverte	Douleurs cancéreuses d'origine non muqueuse N = 18 enfants > 6 ans	Fentanyl en PCA ( $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ IVC + bolus de $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ )	Affective Facial Scale et EVA	Conclusion : technique efficace et bien tolérée	Etude non comparative notamment contre morphine en PCA, Pas de mucite, mais adaptable éventuellement dans cette indication.
Schmid, 2006 [756]	Randomisée comparative	Mucite grade IV OMS N = 30 enfants	Nutrition parentérale versus hydratation glucosée non nutritive (mesure indirecte de la douleur).		Utilisation d'antalgique similaire dans les 2 bras	



#### 4.2.4.3. Traitement curatif des douleurs liées aux mucites non cancéreuses en pédiatrie

Une étude pilote [757] menée en cross-over et double-aveugle a évalué l'effet de BDB contenant de l'amyloglucosidase et du glucose oxydase versus un placebo dans les stomatites aphteuses récidivantes de l'enfant et de l'adolescent (36 patients dans chaque bras). L'évaluation portait sur l'amélioration de la douleur (« mieux, identique ou pire ») : BDB (2 fois / jour, pendant 10 min) 3 mois avec et 3 mois sans. Avec ces 2 enzymes, les scores globaux de l'état de la muqueuse, de la douleur et du nombre de poussées seraient améliorés. Notons que l'échelle de douleur utilisée paraît inadéquate.

#### 4.2.4.4. Traitement curatif des douleurs liées aux mucites cancéreuses chez l'adulte

- Traitements locaux

Les études évaluant l'effet des traitements locaux sont présentées tableau 12.

- Traitements généraux curatifs au cours des mucites cancéreuses de l'adulte

Les études évaluant l'effet des traitements par voie générale sont présentées tableau 13.

Une revue Cochrane de 2007 [758] regroupant plusieurs études comparatives randomisées chez l'adulte ont évalué :

- la morphine en IVC versus en PCA (Hill 90, Mackie 1991, Pillitteri 1998) ;
- la morphine versus hydromorphone (Coda 1997), sufentanyl (Coda 1997), alfentanil (Hill 1992), antidépresseur tricyclique (nortryptiline, Ehnrooth 2001) ou sufentanil versus hydromorphone (Coda 1997) ;
- la pethidine en PCA versus NCA (Zucker 1998) ;
- la morphine en PCA versus PKPCA (Hill 2001) ou morphine PKPCA versus alfentanil PKPCA (= PCA adaptée à la pharmacocinétique) (Hill 1992).

Toutes ces études montrent qu'il n'y a pas de différence dans le contrôle de la douleur entre la morphine en IVC et en PCA. Une étude montre que la morphine en PKPCA est un antalgique plus efficace que la morphine en PCA. Trois études montrent néanmoins que la technique en PCA utilise moins de morphine qu'en IVC mais que la durée d'efficacité est moindre avec la PCA

- Médecines alternatives

Syrjala en 1992 et 1995 [759,760] a publié 2 études randomisées ouvertes chez 45 patients adultes avec mucites postchimiothérapie ayant été traités par : placebo ou technique cognito-comportementale ou hypnose ou contact avec un thérapeute. L'effet était mesuré par une EVA et l'utilisation de morphine : l'hypnose seule ou la relaxation avec imagerie permettent de réduire la douleur.

#### 4.2.4.5. Traitement curatif des douleurs liées aux mucites non cancéreuses chez l'adulte

- Traitements locaux

Une revue générale sur l'utilisation du laser en traitement des mucites chez l'adulte conclut que cette technique est éventuellement utilisable [761].

**Tableau 12 : Douleurs liées aux mucites cancéreuses chez l'adulte. Traitement par voie locale**

Auteur	Type d'étude	Population	Traitement	Critères d'évaluation	Résultats	Remarques
Berger, 1995 [762]	Ouverte	Mucite chimio-induite N = 11	Capsaïcine en topique local	EVA	Bonne efficacité	
Malik, 1997 [763]	Double-aveugle	Mucite chimio-induite N = 62	Tetrachlorodecazide (TCDO ; activateur des macrophages, antibactérien et cicatrisant) versus pla	Echelle de douleurs pour les différents sites (bouche, œsophage).	Non efficace sur les paramètres « subjectifs » mais efficace à J3 sur la douleur buccale	Conclusion pas claire : préventif ou curatif (?)
Dodd, 2000 [764]	Double-aveugle		3 BDB différents : 1- gluconate de chlorexidine 2- lidocaine + dyphenyldramine hydrochloride et hydroxyde d'aluminium 3- BDB salé/sucré dans du bicarbonate	Etat de la bouche et EVA à J1, J3-5 et J7	Pas de différence	
Chiara, 2001 [765]	Double-aveugle	N = 29	Sucralfate (1 g) administré en curatif versus placebo 3 fois /jour	EVA	Pas de différence	
Hejna, 2001 [766]	Prospective contrôlée, randomisée	Mucite (grade I-III) chimio-induite N = 31	GM-CSF en topique versus povidone-iodine + amphotericine B	Echelles de mots, score fonctionnel, consommation d'antalgique	Meilleur score fonctionnel à J3 et J6	Pas d'évaluation stricto sensu de la douleur.
Valcarcel, 2002 [767]	Double-aveugle	Mucite chimio-induite N = 41	BDB avec GM-CSF versus solution saline		Pas de différence sur la douleur	Utilisation de la morphine en PCA : différence dans dans les 2 groupes pas clairement expliquée
Cerchiatti, 2002 [768]	Ouverte unicentrique	Mucite post-carcinome ORL N = 26	- soit BDB avec morphine topique 2% 15 ml /3h x 6/j - soit BDB « magique » avec lidocaine + diphénylhydramine + magnésium	Echelle NRS 0-10 et échelle verbale quotidienne et sévérité de la dysphagie (échelle OMS)	Diminution de l'intensité et de la durée de la douleur avec morphine	
Cella, 2003 [769]	Double-aveugle	Mucite chimio-induite évaluée par le Bref Pain Inventory N = 33 (11-76 ans)	BDB avec rinçage x 6/j d'iseganan HcL (antiseptique) versus placebo	Mesure de la « pire » douleur des dernières 24h	Moins de douleur dans le groupe Iseganan	Analyses statistiques mal définies, peu d'adolescents, analyse plutôt de la mucite anatomique que de la douleur associée
Slatkin, 2003 [770]	Cas clinique	Mucite doul malgré BDB de xylo + hydromorphone, sucralfate, rivotril, mirtazépine, fentanyl transdermique N = 1 (32 ans)	Kétamine locale en bain de bouche	EVA	Soulagement par kétamine	1 cas clinique isolé ; traitement complexe

Epstein, 2006 [771]	Ouverte Fait suite à une étude pilote (N = 41) [772]	Mucites radio et chimio-induites N = 51	BDB de doxépine - Quitaxon® (antidépresseur tricyclique)	EVA	Diminution de la douleur : - 41% à 5 min - 55% à 15 min, Durée antalgie : 2.5 h	Résultats chez l'adulte difficilement transposables en pédiatrie du fait de l'absence d'expérience de ce médicament dans cette population
Epstein, 2007 [773]	Ouverte	9 cancers ORL	Doxépin en BDB	EVA à 5 et 15 minutes, 1-2-3 et 4 heures Echelle d'évaluation de l'état de la mucite	Efficacité antalgique	
Barber, 2007 [774]	Ouverte	Mucite radio-induite N = 20	Topique local de Gelclair® (gel visqueux) versus traitements standards (mucaïne et sucralfate)		Echec du traitement utilisé en curatif	
Peterson, 2007 [775]	Double-aveugle cross over	Mucite > grade 2 chimio-induite N = 326	Saforis®-Glutamine (précurseur du glutathion : augmente le potentiel redox, inhibe les cytokines pro-inflammatoires, inhibe l'apoptose et augmente la synthèse de collagène)		Moins de mucite grade IV OMS (38.7% vs. 49.7% ; p = 0.26).	Pas d'évaluation de la douleur
Kostrica, 2002	Ouverte	Mucite radio-induite N = 77	Diclofénac en BDB versus placebo	Echelle de mots (4 niveaux)	?	

**Tableau 13 : Douleurs liées aux mucites cancéreuses chez l'adulte. Traitement par voie générale**

Auteur	Type d'étude	Population	Traitement	Critères d'évaluation	Résultats	Remarques
Strupp, 2000 [776]	Rétrospective	Mucite grade IV après chimiothérapie-HD N = 74	Fentanyl transdermique Début 25 µg.h <sup>-1</sup> puis majoration de 25 µg.h <sup>-1</sup> si absence de soulagement à H8		Efficace et bien toléré	Pas d'échelle de douleur ; aucune constipation, aucune nausée ni vomissement .
Kim 2005 [777]	Ouverte	Mucite > grade I chimio-induite N = 22 [médiane = 32 ans]	Fentanyl transdermique	Qualité de vie (QdV) et EVA à J 2-6 et 10	Soulagement acceptable des douleurs (p< 0.001) Bonne tolérance.	Analyse des résultats de questionnaires imprécis

**Tableau 14 : Douleurs liées aux mucites non cancéreuses chez l'adulte. Traitement par voie locale**

Auteur	Type d'étude	Population	Traitement	Critères d'évaluation	Résultats	Remarques
Alidaee, 2005 [778]	Double-aveugle	Stomatite aphteuse récidivante N = 97	Nitrate d'argent versus stick inerte	Evaluation de la douleur : échelle de mot ?/j x 7j.	Diminution de la douleur dès J1 (pas d'effet sur la cicatrisation).	
Innocenti, 2002 [779]	Etude pilote	Mucites d'étiologies diverses (cancer et hémopathie) N = 30	Gelclair® (gel visqueux)	Echelle en 11 points avant et après le gel à H 5-7 et à J 7	Efficacité sur les douleurs et le score fonctionnel	
Mizrahi, 2004 [780]	Double-aveugle	Adultes volontaires avec douleur provoquée par des aphtes	Comprimé associant : acide polyacrylique, hydroxypropyl cellulose, huile citrus (anesthésique et antiseptique) et sels de magnésium (anesthésique) versus placebo	EVA Questionnaire à H24 après pose du comprimé.	Disparition plus rapide des douleurs (8h vs 2h) ; meilleure cicatrisation des ulcères	Méthode de randomisation non définie
Arikan, 2006 [781]	Randomisée	Stomatite aphteuse récidivante	Cryothérapie versus hydrogel	Mesure par une IDE : taille des aphtes et douleur (échelle en 6 points) à J 3,7 et 10	Confus, échec	Pas d'analyse en ITT a priori, beaucoup de refus (59/79 patients)

**Tableau 15 : Douleurs liées aux mucites non cancéreuses chez l'adulte. Laser-thérapie**

Auteur	Type d'étude	Population	Traitement	Critères d'évaluation	Résultats	Remarques
Toida, 2003 [782]	Double-aveugle	Aphte	Laser à faible niveau		Diminution significative de la durée de la douleur	
Kreisler, 2004 [783]		Adultes sains N = 52	Laser buccal à faible niveau précédant une suture dentaire versus une simulation	EVA	Moins de douleur dans le groupe traité par laser mais significatif seulement à J1	

#### 4.2.4.6. Conclusion

La prise en charge des douleurs de la mucite de l'enfant cancéreux est particulière du fait de leur intensité souvent majeure et de l'extension de leurs localisations (buccale, oesophagienne, abdominale, anale). Les données de la littérature prenant en compte le traitement du symptôme douleur sont peu nombreuses conduisant à proposer des « avis d'experts » sur les modalités de soins proposés aux patients pédiatriques. Ces recommandations s'appuient également sur les propositions des équipes soignant des patients adultes [784,785] :

A - **Pour traiter localement** les douleurs associées aux mucites de l'enfant, aucune donnée publiée ne permet de conseiller un type spécifique de bains de bouche (BDB).

Le choix du type de BDB antiseptique (pour laver la cavité buccale : pullulation microbienne, saignement, produits de nécrose locale) devrait tenir compte de l'acceptabilité par les enfants (douleurs, goût, odeur du soluté) et du risque de pénétration transmuqueux du produit actif.

En cas de mauvaise tolérance ou de mauvaise acceptabilité des produits antiseptiques, un rinçage buccal à l'eau stérile peut être préconisé pour minimiser le risque de surinfection locale liée aux dépôts alimentaires et aux saignements qui viendraient aggraver les douleurs.

Aucun produit antiseptique ne semble supérieur ; néanmoins, il peut être émis les recommandations suivantes.

1- Les bains de bouche ne doivent pas contenir de solutés alcooliques (risque d'absorption et de mauvaise tolérance).

2- Il n'y a pas lieu d'associer des antifongiques dilués qui risquent de perdre de leur efficacité en diminuant leur concentration (ceux-ci peuvent être proposés alors après le bain de bouche en topiques locaux).

3- Les solutés bicarbonatés (40 ml de bicarbonate pour 500 ml d'eau pour préparation injectable) ont pour objectif d'améliorer la tolérance locale.

4- Les anesthésiques locaux type xylocaïne solution ou visqueuse n'ont pas fait l'objet d'étude spécifique en pédiatrie. Il existe un risque de surdosage en cas de prises répétées, du fait de la rupture de la barrière muqueuse et du jeune âge des enfants.

Les doses délivrées doivent être calculées de manière à ne pas dépasser les doses maximales recommandées en  $\text{mg.kg}^{-1}$  pour le produit. La dose maximale conseillée à ne pas dépasser en pédiatrie est 2 à 3  $\text{mg.kg}^{-1}/\text{dose}$ , éventuellement répétées toutes les 2 heures. On rappelle que les posologies du traitement des douleurs abdominales sévères de l'adulte après colectomie sont de 20-25  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  en IV continue .

L'efficacité de ces antalgiques locaux est de courte durée et ils peuvent être préconisés avant les soins de bouche ou avant un repas en se méfiant de l'anesthésie du carrefour oro-pharyngé qu'ils induisent, pouvant être responsable de fausses routes.

Ces produits doivent être utilisés plus sûrement en application locale sur des lésions douloureuses précises qu'en bains de bouche.

On peut proposer d'utiliser la xylocaïne visqueuse à 2% (1 ml = 20 mg) avec prudence en cas d'ulcérations en nombre limité chez le grand enfant (par exemple : aphtes labiaux après méthotrexate, maladie auto-immune (Behcet ...)). L'utilisation des autres traitements locaux préconisés parfois chez l'adulte (capsaine, antidépresseur tricyclique ou autres) est restreinte du fait de leur acceptabilité, leur goût, leur faible durée d'action, le risque majorée d'absorption en pédiatrie et l'absence de données spécifiquement pédiatriques.

5- Il n'y a pas de données pédiatriques concernant l'utilisation du laser dans cette indication.

B- **Sur le plan général**, en cas de douleurs intenses (EVA > 7), un arrêt transitoire de l'alimentation orale avec support nutritionnel intraveineux est un moyen de diminuer les douleurs liées à la déglutition.

C- **Sur le plan des traitements généraux**, les études ne permettent pas de préconiser un traitement spécifique dans les mucites de l'enfant. Il est donc préconisé de prendre en charge les enfants selon les recommandations actuelles des traitements des douleurs d'intensité moyenne à sévère, à savoir :

1- Faire une évaluation systématique de la douleur par des échelles de douleurs adaptées à l'âge de l'enfant (cf SOR 2004 [786]).

2- Utiliser pour la surveillance des patients avec mucite, des échelles plus spécifiques (échelle OMS par exemple, échelle SFCE [787], qui évalue la douleur, l'état anatomique et les capacités fonctionnelles de la cavité buccale : ouvrir la bouche, parler, avaler sa salive....

3- Adapter les traitements antalgiques en préférant l'utilisation d'emblée des antalgiques de niveau 3 même en cas de lésions modérées pour permettre une antalgie correcte et maintenir une alimentation suffisante.

4- Utiliser facilement les opioïdes du fait de l'intensité des douleurs, soit oralement tant que la voie buccale est possible, soit sous forme intraveineuse,

La mise à disposition assez récente de formes galéniques liquides des antalgiques de palier 2 (Tramadol® goutte) ou 3 (Morphine Aguetan®, Oramorph® facilite leur utilisation en pédiatrie et en ambulatoire dans cette indication. L'inertie d'efficacité des patchs de fentanyl et leur AMM actuelle (douleurs chroniques stables) incitent à ne pas proposer cette forme galénique dans les mucites de l'enfant, car les douleurs de mucites induites par les traitements anti-cancéreux sont des douleurs complexes avec des à-coups douloureux.

5- Préconiser une approche individuelle de l'utilisation des antalgiques tenant compte de leur tolérance, leur efficacité, leur acceptabilité, leur interaction possible avec les médicaments de la pathologie causale et aussi des souhaits des patients.

6- Préférer le chlorhydrate de morphine en utilisation PCA dès que l'âge (> 5 ans) et si l'état de l'enfant le permettent pour pouvoir utiliser les doses les plus faibles possibles et obtenir une antalgie optimale au moins similaire à celle de la voie NCA ou IVC (avec possiblement de moindre effets secondaires). Il n'y a pas de donnée significative permettant de choisir un autre morphinique en 1<sup>ère</sup> intention. Une rotation d'opioïdes peut se discuter en cas d'effet indésirable non contrôlable.

7- Ne pas hésiter à adjoindre des co-antalgiques. En association aux antalgiques, des méthodes psycho-corporelles peuvent être préconisées. L'hypnose ou l'auto-hypnose peuvent trouver leur place dans cette indication.

8- Il n'y a pas de donnée scientifique montrant l'intérêt de l'adjonction de la kétamine en intraveineux aux morphiniques en intraveineux dans cette indication. En effet, une étude randomisée comparant morphine plus kétamine et morphine plus placebo dans les mucites radio-induites a montré des résultats similaires dans les 2 groupes.

Du fait du manque de données spécifiques en dehors des mucites des patients cancéreux, les experts recommandent d'appliquer ces propositions pour l'antalgie des autres mucites d'origine non cancéreuses et notamment les mucites herpétiques (ex : primo-infection du jeune enfant) ou les aphtoses des maladies dysimmunitaires.

### **Recommandations Mucite**

Pour traiter localement les douleurs liées aux mucites de l'enfant, aucune donnée publiée ne permet de conseiller un type spécifique de bains de bouche (BDB) (Grade C). Le choix du BDB doit tenir compte de l'acceptabilité, du goût, de l'odeur et du risque lié à la pénétration transmuqueuse du produit actif (Accord professionnel). Les BDB ne doivent pas contenir de solutés alcooliques (Accord professionnel). Il n'est pas recommandé d'y diluer des antifongiques (Accord professionnel). Les solutés bicarbonatés ont pour objectif d'améliorer la tolérance locale (Accord professionnel).

En cas de mauvaise tolérance ou de mauvaise acceptabilité des produits antiseptiques, un rinçage

buccal à l'eau stérile peut être préconisé (Accord professionnel).

Les anesthésiques locaux de type xylocaïne (solution ou gel) n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques en pédiatrie. La dose à ne pas dépasser est 2 à 3 mg/kg toutes les 2 heures (Accord professionnel).

Il est préconisé de :

- prendre en charge les enfants selon les recommandations actuelles des traitements des douleurs d'intensité moyenne à sévère (Accord professionnel) ;
- préférer le chlorhydrate de morphine en PCA dès l'âge de 5 ans, si l'état de l'enfant le permet (Grade C). Il n'y a pas de donnée permettant de privilégier un autre morphinique.

En association aux antalgiques, des méthodes psycho-corporelles (relaxation, hypnose, auto-hypnose, ...) peuvent être préconisées (Accord professionnel).

Du fait du manque de données spécifiques en dehors des mucites des patients cancéreux, il est recommandé d'appliquer ces propositions pour l'antalgie des mucites non cancéreuses et notamment les mucites herpétiques ou les aphtoses des maladies dysimmunitaires (Accord professionnel).

#### 4.2.5. Sondage urinaire

Le cathétérisme urétral est une procédure douloureuse. C'est un geste fréquemment réalisé chez l'enfant, essentiellement pour pouvoir procéder à des cystographies rétrogrades, ou pour poser le diagnostic d'infection urinaire, ainsi que le préconisent les dernières recommandations de l'Afssaps [788].

La recherche bibliographique a retenu 6 références concernant ce sujet.

Quatre publications concernent l'inhalation d'un mélange d'oxygène et de protoxide d'azote lors de la réalisation du geste.

La plus récente de ces études [789] incluait 204 enfants de 4 à 18 ans subissant une cystographie rétrograde. Le groupe recevant du N<sub>2</sub>O pendant la procédure avait des scores de douleur et d'anxiété plus faibles que le groupe placebo, sans que la durée totale du séjour en radiologie soit modifiée.

La seconde étude [790] portait sur 47 enfants de 3 à 15 ans, et montre que le N<sub>2</sub>O procure une sédation et une analgésie efficaces et bien tolérées, comparé à un groupe recevant du midazolam.

Enfin, les exposés faits sur ce sujet aux journées UNESCO sur la douleur de l'enfant en 2000 [791] et 2004 [792] rapportent également le succès et la sécurité d'utilisation du protoxide d'azote en radiologie pédiatrique.

On peut en conclure que l'utilisation du mélange oxygène-protoxide d'azote peut être recommandée chez l'enfant lors de la réalisation d'un cathétérisme urétral.

Il faut ici remarquer qu'aucune de ces études ne concerne le nourrisson, qui est pourtant le principal intéressé.

Les autres publications concernent l'utilisation de gels lubrifiants contenant des anesthésiques locaux.

L'étude de Vaughan [793] a inclus 115 nourrissons de moins de deux ans et ne retrouve aucune différence entre l'utilisation d'un gel lubrifiant neutre et celle d'un gel contenant de la lidocaïne. Les résultats de Gerard [794] sont discordants ; un bénéfice à l'adjonction d'un anesthésique local au gel lubrifiant est observé mais son échantillon est réduit (20 enfants) et se compose d'enfants âgés de 4 à 11 ans.

Au total, si l'utilisation d'un gel lubrifiant est tout-à-fait intégrée à la procédure de sondage urinaire, l'intérêt d'une adjonction d'anesthésique local à ce lubrifiant n'a pas été suffisamment démontré pour pouvoir faire l'objet d'une recommandation.

#### 4.2.6. Pose de sonde gastrique

La revue de la littérature sur la douleur et l'inconfort liés à la pose de sondes nasogastriques (SNG) ne retrouve aucune étude pédiatrique en dehors d'une étude randomisée publiée en 2007 sur l'utilisation du sucrose en néonatalogie [795] montrant l'efficacité (NFCS, saturation, FC) de l'administration de sucrose 24% 2 min avant le geste.

Toutes les études publiées concernent des populations adultes. Une dizaine de publications a été retrouvée et parmi elles on retrouve 7 essais randomisés, 2 éditoriaux et une enquête de pratique réalisée aux USA dans des services d'urgence.

Au total, 6 essais randomisés démontrent l'efficacité de l'anesthésie locale (en gel, en spray ou en nébulisation) sur la douleur et l'inconfort lors de la pose d'une SNG chez l'adulte [796,797,798,799,800,801]. Ces études sont de faibles effectifs, mais 3 d'entre elles sont de qualité méthodologique correcte et il n'existe aucune étude négative publiée actuellement.

Dans les études de Nott [796] et de Wolfe [797] c'est l'utilisation de lidocaïne 4% en spray qui montre un bénéfice en termes de douleur et d'inconfort ressentis lors de la pose de SNG. D'autres équipes ont analysé l'effet du mélange tétracaïne 2% + benzocaïne 14% [800], ou bien encore cocaïne 4% + lidocaïne 4% [798].

Concernant les modalités d'administration des anesthésiques locaux, dans l'étude de Wolfe, tous les patients bénéficiaient d'une anesthésie locale des EVA par du gel de Lidocaïne 2% et les auteurs concluent donc à la supériorité du spray par rapport au gel [797]. L'étude de Spektor semble montrer une supériorité de la nébulisation par rapport à l'administration en spray. La plus récente de ces études inclut 50 patients adultes et montre le bénéfice d'une nébulisation au masque de 4 ml de lidocaïne 10% juste avant la procédure. Le critère évalué par une EVA était l'inconfort et il existe une différence significative en faveur du bras lidocaïne [799].

Peu de publications sont disponibles concernant d'autres modalités de prémédication. Dans un essai randomisé (100 patients ; âge moyen : 48 ans), Ozucelik montre l'efficacité d'une prémédication par 10 mg de métoprolol IV en termes de réduction de la douleur, des nausées et de l'inconfort (EVA) [802].

#### Conclusion

Il n'existe pas de données pédiatriques permettant d'établir des recommandations. Néanmoins, les données disponibles chez l'adulte devraient permettre de recommander l'utilisation systématique d'une anesthésie locale par gel, spray ou nébulisation au masque immédiatement avant la pose d'une SNG chez l'enfant. Il semblerait que le spray ou la nébulisation soient supérieurs en termes d'efficacité, mais ceci doit faire l'objet d'une évaluation spécifique à la population pédiatrique.

Par ailleurs l'étude montrant l'efficacité de l'utilisation de métoprolol en prémédication donne quelques pistes de recherches pour améliorer la prise en charge des enfants devant bénéficier de ce geste. Le métoprolol est largement utilisé en pédiatrie, mais le risque d'effet secondaire impose la prudence quant à son utilisation IV. Une étude pédiatrique serait souhaitable.

**Tableau 16 : Effet antalgique du métoprolol et de la lidocaïne en spray en cas de pose de sonde nasogastrique**

Auteur	Type d'étude	Population	Bras expérimental	Bras contrôle	Nombre de patients inclus/ évalués	Paramètres évalués	Echelles utilisées	Score douleur groupe traité	Score douleur groupe contrôle	p
Ozucelik, 2005 [802]	Randomisée Double aveugle	Adulte (moy = 48 ans) service d'urgence	2 ml (10 mg) métoprolol IV 15 min avant geste	2 mL salé iso	49/51	Douleur Nausées Inconfort	EVA EVA EVA	2,55 1,53 2,65	28,43 51,27 48,52	p < 0,001
Wolfe, 2000 [797]	Randomisée Double aveugle	Adulte (moy = 44 ans) service d'urgence	4 cc lidocaïne 10% pulvérisée	4cc solution saline pulvérisée	20/20	Douleur	EVA	37,4	64,5	



Cullen, 2004 [799]	Randomisée Double aveugle	Adulte service d'urgence	4cc lidocaïne 10% nébulisée au masque	4cc solution saline nébulisée	29/21	Inconfort	EVA	37,7	59,3	
--------------------	---------------------------	--------------------------	---------------------------------------	-------------------------------	-------	-----------	-----	------	------	--

### Recommandations Pose de sonde nasogastrique

Il n'existe pas de données pédiatriques permettant d'établir des recommandations. Néanmoins, les données disponibles chez l'adulte incitent à recommander l'utilisation systématique d'une anesthésie locale de la narine par gel, spray ou nébulisation au masque, immédiatement avant la pose d'une SNG.

#### 4.2.7. Crise aiguë drépanocytaire

##### 4.2.7.1. Introduction

La douleur aiguë est l'une des manifestations cardinales de la maladie drépanocytaire, dont la physiopathologie est complexe, multifactorielle, intriquant des mécanismes biologiques et psychosociaux. Sur le plan biologique, la douleur résulte d'une ischémie tissulaire secondaire à l'occlusion des lits vasculaires par les globules rouges falciformés et adhérents à l'endothélium, aux leucocytes et aux plaquettes. La réponse inflammatoire et les anomalies de vasodilatation capillaire contribuent à l'amplification du phénomène et de ses composantes douloureuses. A ces mécanismes s'ajoute celui de la douleur de reperfusion.

La douleur aiguë de la crise vaso-occlusive est favorisée par toute situation entraînant une hypoxie et/ou une déshydratation mais dans bon nombre de cas elle est imprévisible. En moyenne, un enfant drépanocytaire homozygote souffre de 0,8 épisode vaso-occlusif par an avec cependant une très grande variation interindividuelle [803]. La crise vaso-occlusive peut être unique ou intéresser plusieurs sites. Les crises vaso-occlusives représentent la première cause de consultation aux urgences et la première cause d'hospitalisation pour ces patients.

La douleur chronique est définie par une durée supérieure à 3 à 6 mois (HAS 2005 [804]). Elle est rare chez l'enfant drépanocytaire et se rencontre davantage chez l'adolescent et l'adulte.

Il est fondamental de retenir que la prise en charge de la douleur aiguë de l'enfant drépanocytaire ne se conçoit que par une approche globale associant prévention, éducation, traitement médicamenteux, soutien psychologique, relaxation et autres méthodes complémentaires et que par conséquent la seule prise en charge médicamenteuse ne peut suffire à traiter cette problématique centrale et complexe.

##### 4.2.7.2. Traitement antalgique de la crise drépanocytaire

L'analyse récente de la littérature s'appuie principalement sur la revue Cochrane 2007 [805], dont l'objectif était l'analyse de l'efficacité des interventions pharmacologiques analgésiques dans le traitement de la douleur aiguë et chronique de l'enfant et de l'adulte.

Neuf études contrôlées randomisées ont été retenues, dont seulement 6 impliquant des patients pédiatriques, 44 études étaient exclues de la méta-analyse. La conclusion principale était qu'une méta-analyse pertinente n'était pas possible compte tenu des faibles effectifs et de l'hétérogénéité de la méthodologie. Les auteurs concluent que l'analyse de la littérature sur les interventions médicamenteuses dans le traitement de la douleur aiguë et chronique de la drépanocytose ne permet pas d'émettre des recommandations avec des niveaux de preuve suffisants. Il en résulte que les recommandations émises reposent avant tout sur des consensus d'experts sauf mention contraire (protocole français élaboré en 2002 par le Club Douleur Ile de France, adapté par le groupe de travail ayant élaboré les recommandations pour la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant et l'adolescent HAS 2005).

Les études de la revue Cochrane sont citées dans le texte.

- Paracétamol

La revue de la littérature n'a pas permis de mettre en évidence d'études évaluant le paracétamol dans la prise en charge de la douleur aiguë ou chronique de l'enfant drépanocytaire.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens

#### AINS par voie parentérale versus opioïdes

Une étude (citée par la revue Cochrane [805]) en cross-over randomisée en double-aveugle [806] a évalué l'efficacité du kétorolac 1 mg/kg versus la pethidine (mépéridine) 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> chez 20 patients drépanocytaires d'âge moyen 14 ans, sur la douleur évaluée par EVA à 30, 120 et 150 min. L'amplitude de diminution des scores EVA étaient dans le groupe kétorolac à 30 min de 73 à 39 (versus 54 pour la péthidine) et à 150 min de 36 (versus 56). Les effets indésirables étaient moins nombreux dans le groupe kétorolac (15 % versus 37%).

#### AINS IV versus placebo

Une étude (citée par la revue Cochrane [805]) prospective randomisée en double-aveugle [807] a étudié l'efficacité du kétorolac en dose unique à 0,9 mg/kg versus placebo, en association avec une dose de morphine 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> au cours de 41 épisodes douloureux chez de jeunes patients drépanocytaires. L'efficacité était jugée sur le score EVA et l'épargne morphinique. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de dose totale de morphiniques, de réduction du score EVA, ou du taux d'admission ou réadmission hospitalière. Il existait cependant une tendance vers une meilleure efficacité pour le groupe kétorolac.

#### AINS IV

Une étude prospective [808] a évalué l'efficacité du kétorolac par voie IV au cours de 70 épisodes douloureux sévères de l'enfant drépanocytaire : 53% des épisodes (groupe A) ont été résolutifs sous kétorolac et 47 % (groupe B) nécessitaient une analgésie complémentaire par morphiniques. Les facteurs prédictifs de non amélioration sous kétorolac seul étaient le niveau initial du score EVA  $\geq$  70 et l'existence d'une douleur  $\geq$  4 sites.

#### AINS per os (piroxicam) versus acide acétyl-salicylique

Une étude randomisée comparative [809] en contexte africain (Nigeria) a comparé l'efficacité et la tolérance du piroxicam 1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en une prise chez 29 enfants versus l'aspirine 100 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> en 6 prises chez 29 autres enfants se présentant pour un épisode douloureux ostéo-articulaire nécessitant une admission hospitalière. Les auteurs ne précisent pas la comparabilité des 2 groupes. Une supériorité statistiquement significative d'efficacité du piroxicam sur le score moyen de douleur (échelle en 5 points) et le score de mobilité sur 3 jours a été mesurée versus l'aspirine.

Aucune étude pédiatrique de niveau de preuve élevé n'a permis de mettre en évidence une supériorité des AINS IV versus per os en association ou non à de la morphine dans le traitement de la douleur aiguë chez l'enfant drépanocytaire. Néanmoins, il semblerait exister une tendance à l'épargne morphinique sur l'ensemble des études disponibles enfants et adultes. En France, il n'y a pas d'AINS par voie IV disponible pour l'enfant de moins de 15 ans, de sorte qu'aucune recommandation ne peut être émise dans ce contexte. En revanche les experts soulignent la nécessité de disposer d'une posologie d'AINS IV adapté à l'enfant.

- Morphiniques

#### Evaluation de la morphine orale versus morphine parentérale

Une seule étude randomisée en double aveugle [810] a analysé l'efficacité de la morphine administrée par voie orale versus par voie parentérale chez 56 enfants drépanocytaires âgés de 5 à 17 ans se présentant pour une crise vaso-occlusive nécessitant une admission hospitalière et une analgésie par

morphiniques. Les scores de douleur étaient mesurés par les échelles CHEOPS, Oucher, Faces ainsi qu'un score clinique. Il n'y a pas eu de différences significatives dans les deux groupes en termes d'efficacité analgésique, de durée d'admission hospitalière et d'effets indésirables. La voie orale est donc une alternative aussi efficace que la voie parentérale.

L'administration de morphine par voie orale chez l'enfant en cas de douleur aiguë sévère est donc recommandée sauf en cas de contre-indication de la voie orale.

#### Evaluation d'un système d'analgésie contrôlé par le patient (PCA) dans un service d'accueil d'urgences

Une étude pilote rétrospective non randomisée [811] a comparé la durée d'initiation d'une analgésie par PCA initiée aux urgences versus une initiation dans le service d'admission après 1 à 3 doses de morphiniques en bolus au cours de 69 épisodes douloureux sévères chez des enfants drépanocytaires. Les auteurs ne précisent pas l'échelle d'évaluation de la douleur utilisée. L'initiation de la PCA débutait  $35 \text{ min} \pm 7$  après le dernier bolus de morphiniques lorsque celle-ci était initiée aux urgences versus  $211 \text{ min} \pm 17$  lorsque l'initiation se faisait en hospitalisation ; 48/50 patients soumis à un questionnaire de satisfaction préféraient que l'initiation se fasse aux urgences.

Aucune recommandation ne peut être faite sur l'initiation d'une analgésie dans le cadre d'un service d'urgence : si l'initiation précoce raccourcit à l'évidence la durée de la douleur, une telle procédure ne peut se concevoir que dans un contexte permettant un encadrement médical et infirmier expert. L'initiation d'une analgésie par PCA dans le département des urgences en cas de douleur sévère et après bolus de morphiniques peut être recommandée si la surveillance médicale et paramédicale nécessaire à ce type d'analgésie est possible.

#### PCA

Une étude rétrospective non citée par la revue Cochrane [812] a comparé deux régimes d'administration de morphine par PCA : bolus élevés/perfusion de base faible (groupe A) versus faibles bolus/perfusion de base élevée (groupe B), soit respectivement  $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}/\text{dose}$  et  $0,01-0,03 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  versus  $0,01-0,02 \text{ mg.kg}^{-1}/\text{dose}$  et  $0,05-0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Cette étude portait sur 60 épisodes douloureux survenus chez 26 enfants âgés de 11 à 18 ans. On a observé dans le groupe A une épargne morphinique nette, une diminution statistiquement significative de la durée du recours à la PCA, une durée d'hospitalisation plus courte, une meilleure efficacité analgésique (score de douleur EVA).

Bien que cette étude soit de faible niveau de preuve, les experts recommandent, en cas d'administration de morphine par PCA, de privilégier un faible débit de base associé à des forts bolus (voir protocole proposé en annexe 1).

#### IVC versus IV intermittent

Une étude prospective non retenue par la revue Cochrane [813] a comparé l'efficacité et la sécurité de la morphine en perfusion continue par rapport à une perfusion intermittente chez 66 enfants âgés de 3 à 18 ans, pendant deux périodes successives. L'efficacité analgésique était mesurée par une échelle comportementale : Behavioral Pain Score. Les doses de morphiniques ont été comparables dans les deux groupes, la durée de la douleur sévère a été plus longue dans le groupe IV intermittent ( $0,9 \text{ jour} \pm 1$  versus  $2 \pm 1,8$ ). Les auteurs concluent à une efficacité plus grande de l'administration parentérale continue de la morphine par rapport à une administration parentérale discontinue.

Compte tenu du faible niveau de preuve, aucune recommandation ne peut être faite sur ce sujet.

#### Morphine et effets indésirables

Une étude rétrospective non citée par la revue Cochrane [814] a comparé l'incidence des syndromes thoraciques aigus chez 175 enfants âgés de 5 à 19 ans traités soit par morphine ( $n = 89$ ) soit par nalbuphine ( $n = 86$ ). Il a été observé 37 épisodes de syndrome thoracique aigu (STA), chez 29% des enfants dans le groupe morphine versus 12 % dans le groupe nalbuphine. Les deux groupes étaient comparables sur les scores de douleur mais les patients sous morphine avaient un taux de leucocytes à l'admission plus élevé, une durée d'hospitalisation plus longue et étaient traités par voie IV continue

et/ou PCA. Les auteurs concluent à un moindre risque de développer un syndrome thoracique aigu sous nalbuphine. Cependant l'interprétation des résultats est controversée et on peut penser que les malades les plus sévères étaient traités par morphine et étaient donc plus à risque de développer un STA.

Une autre étude rétrospective cas témoin en cross-over [815] a évalué les doses moyennes cumulées de morphine chez 17 enfants âgés en moyenne de 8,9 ans ayant développé un STA au décours d'une crise vaso-occlusive sévère (hospitalisation index) versus le même groupe (âge moyen 8,6 ans) traité par morphine durant une hospitalisation de référence. La dose moyenne cumulée au cours de l'hospitalisation index ( $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) n'était pas statistiquement différente de la dose moyenne cumulée au cours de l'hospitalisation de référence ( $0,8 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) permettant aux auteurs de conclure qu'il n'y a pas d'association entre un effet dose de morphine et la survenue d'un STA.

Une autre étude [816] non citée par la revue Cochrane a analysé rétrospectivement la survenue d'un syndrome thoracique aigu dans un sous-groupe de 17 enfants inclus dans un essai randomisé en double aveugle comparant la pharmacocinétique de la morphine par voie orale à libération prolongée et la morphine par voie IV [810]. Le risque de syndrome thoracique aigu était 3 fois plus élevé dans le groupe ayant reçu de la morphine orale (57% versus 17%,  $p < 0,001$ ) qui était aussi le groupe ayant des taux sériques de morphine et de son métabolite actif le morphine-6-glucuronide significativement plus élevés par rapport au groupe traité par morphine IV.

Si cette dernière étude permet d'évoquer une association entre la concentration sérique de la morphine (aire sous la courbe concentration/temps) et la survenue de syndrome thoracique aigu, aucune recommandation spécifique ne peut actuellement être proposée.

Seule cette dernière étude permet d'évoquer une association entre la concentration sérique de la morphine (aire sous la courbe concentration/temps) et la survenue d'un syndrome thoracique aigu, mais dans l'ensemble les résultats des études sont contradictoires. Aussi aucune recommandation ni mise en garde spécifique ne peut actuellement être proposée.

Les experts s'accordent à conseiller une surveillance rapprochée dès qu'il existe des signes thoraciques et conseillent d'essayer de prévenir l'hypoventilation (qui favorise le STA) par une kinésithérapie respiratoire incitative et une analgésie morphinique rigoureusement surveillée.

#### Morphine : cinétique et pharmacogénétique

La clairance plasmatique de la morphine a été comparée chez 18 patients drépanocytaires âgés de 6 à 19 ans recevant de la morphine en IVC [817]. La clairance plasmatique était très variable, inversement corrélée à l'âge. Les auteurs rapportent un modèle pharmacocinétique à deux compartiments avec une phase de distribution initiale courte et une demi-vie d'élimination terminale rapide. Les auteurs soulignent la nécessité d'une individualisation du traitement par morphine pour obtenir la meilleure analgésie avec le moins d'effets indésirables.

Par ailleurs, la variation allélique de gènes impliqués dans le métabolisme de la morphine [818] pourraient rendre compte de la difficulté à obtenir une analgésie adéquate malgré de fortes doses.

#### Morphine : addiction et pseudo-addiction

Ces malades difficiles à soulager réclament des doses supplémentaires et suscitent la méfiance. Quelques cas de véritable déviation de l'usage, toxicomanie ou revente des produits ont pu être signalés par les équipes des centres de la drépanocytose, mais ces cas restent anecdotiques et non publiés. Ils incitent néanmoins à la prudence et au suivi attentif des consommations de morphine chez ces patients qui vont en recevoir de multiples fois dans leur vie.

- Place des corticoïdes

La revue Cochrane [805] reprend 2 études portant sur l'efficacité des corticostéroïdes dans la douleur de l'enfant drépanocyttaire.

La première étude [819] est une étude randomisée en double-aveugle évaluant le méthylprednisolone 15 mg.kg<sup>-1</sup> x 2 doses contre placebo au cours de 56 épisodes douloureux sévères chez 36 enfants. Les résultats ont montré une épargne morphinique statistiquement significative mais des récives douloureuses dans le groupe traité.

La deuxième étude [820] est une étude randomisée en double-aveugle évaluant la dexaméthasone 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>/12h x 4 doses versus placebo au cours de 43 épisodes douloureux chez 38 patients drépanocytaires. Les résultats ont montré une épargne morphinique totale statistiquement significative ainsi qu'une diminution de la durée d'hospitalisation.

Une étude rétrospective de cohorte [821] a évalué les facteurs de risque de réadmission et d'hospitalisation prolongée après différents traitements chez 65 patients (âge moyen : 12,5 ans) ayant présenté 129 épisodes de syndrome thoracique aigu. Un traitement par corticoïdes ainsi que l'âge (plus élevé) étaient statistiquement associés à une hospitalisation prolongée. Une forte association entre réadmission hospitalière pour douleur et traitement par corticoïdes a été retrouvée (OR : 20, p < 0,005)

En conclusion, si la revue Cochrane conclut à un bénéfice possible des corticostéroïdes sur la crise douloureuse en termes d'épargne morphinique, aucune conclusion ne peut être faite en termes d'efficacité analgésique.

En France, les experts ne recommandent pas le recours aux corticoïdes dans le traitement de la douleur chez l'enfant drépanocytaire du fait que cette classe thérapeutique favorise la récive douloureuse.

- Kétamine

Aucune étude n'est disponible sur l'efficacité de la kétamine en association avec la morphine pour soulager la douleur sévère de crises vaso-occlusives. Par analogie avec son utilisation dans d'autres situations de douleur sévère à extrême (cancer, chirurgie majeure), les experts l'emploient à dose faible (1 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) en cas de douleur impossible à soulager malgré des doses élevées de morphine.

- Oxygène

Une étude [822] a évalué l'effet de l'oxygénothérapie (FiO<sub>2</sub> 50% au masque facial) dans la réduction de la durée des crises douloureuses chez 25 enfants âgés de 3 à 18 ans recevant un traitement par morphine IVC. Cette étude était prospective, randomisée en double-aveugle contre placebo. L'oxygénothérapie n'a eu aucun effet sur la douleur. Une deuxième étude contemporaine [823] a évalué l'oxygénothérapie (FiO<sub>2</sub> 50%) chez 15 patients versus 11 sous air et a conclu à l'absence d'effet sur la durée de la crise douloureuse.

En conclusion, aucune recommandation ne peut être émise concernant l'oxygénothérapie à titre antalgique au cours de la crise douloureuse drépanocytaire.

- Monoxyde d'azote inhalé

S'appuyant sur le principe d'un dysfonctionnement du métabolisme du NO dans la physiopathologie de la vaso-occlusion de la crise drépanocytaire, une étude [824] prospective en double-aveugle contre placebo a évalué l'efficacité et la sécurité de l'inhalation de NO (80 ppm à une FIO<sub>2</sub> de 21%) durant 4 heures chez 10 patients âgés de 10 à 21 ans versus 10 patients recevant un placebo (FIO<sub>2</sub> à 21%) admis pour une crise vaso-occlusive sévère. Les auteurs ont comparé les scores de douleur sur une échelle EVA à H4 (pas de différence significative), mais l'analyse de la variance sur les scores mesurés toutes les heures a montré une meilleure réponse chez les patients sous NO. Il n'a pas été observé de toxicité. Les auteurs ont conclu à un effet bénéfique potentiel de l'inhalation de NO.

En l'état actuel des connaissances et de la revue de la littérature, aucune recommandation ne peut être faite concernant cette thérapeutique.

- Protoxyde d'azote

L'analyse de la littérature ne permet pas d'émettre de recommandations sur l'administration du protoxyde d'azote dans le traitement de la crise douloureuse drépanocytaire. Les experts proposent un protocole basé sur un consensus d'expert pour l'inhalation de MEOPA dans la prise en charge de la douleur aiguë de l'enfant drépanocytaire.

- Anesthésie loco-régionale

Une équipe américaine [825] a publié une série de cas cliniques utilisant l'analgésie péridurale 11 fois avec succès chez 9 enfants ayant une crise vaso-occlusive sévère ne répondant pas à un traitement antalgique conventionnel (morphiniques à fortes doses, AINS). L'analgésie a été immédiate, chez 8 des 9 patients et maintenue dans 9 des 11 crises. Chez 7 des 9 patients, les auteurs rapportent une normalisation de la saturation en oxygène (87-95% à 99-100%) dès l'initiation. Les auteurs concluent à l'absence d'effets indésirables graves et à l'efficacité en cas de crise douloureuse sévère résistant au traitement antalgique maximal.

Ce recours nécessitant une équipe d'anesthésie disponible paraît difficile à recommander mais pourrait être conseillé en cas de crise touchant la moitié inférieure du corps et résistant aux thérapeutiques classiques.

#### 4.2.7.3. Traitement de fond de l'enfant drépanocytaire

- Prise en charge de la douleur chronique

L'analyse de la littérature ne permet pas d'émettre de recommandations sur la prise en charge de la douleur chronique de l'enfant drépanocytaire.

Il faut signaler l'intérêt, tant dans la prise en charge de la douleur aiguë que dans la prévention de la récurrence, d'un abord « global » du malade et de sa situation psychologique, familiale, sociale. La relation de confiance est incontournable du traitement de ces malades particulièrement sensibles. Les techniques non pharmacologiques (relaxation, hypnose) peuvent être d'un grand secours.

- Prévention de la douleur liée aux crises vaso-occlusives

- Hydroxyurée

L'hydroxyurée est un traitement au long cours réservé aux formes graves de syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant de plus de 2 ans et de l'adulte. Son efficacité a été montrée chez l'adulte [826] en permettant une diminution statistiquement significative du nombre de crises douloureuses annuelles, du recours à la transfusion et des complications menaçant le pronostic vital, dont le syndrome thoracique aigu.

Cette thérapeutique n'étant pas une intervention médicamenteuse de la douleur en période aiguë ou chronique, l'analyse de la littérature n'a pas été reprise dans le cadre de ces recommandations (voir recommandations HAS : Prise en charge de la drépanocytose de l'enfant et l'adolescent 2005 [804]).

### **Recommandations Douleur drépanocytaire**

Les enfants drépanocytaires affrontent des douleurs répétées parfois extrêmes au cours des crises vaso-occlusives. Les recommandations de la HAS (2005) détaillent la prise en charge.

Au domicile, en cas de douleur d'intensité moyenne, non calmée par le paracétamol, l'administration orale d'AINS et d'un opioïde faible est recommandée (Accord professionnel). En cas d'inefficacité de l'opioïde faible, en particulier de la nalbuphine, l'administration de morphine doit être rapidement mise en place.

En cas de douleur aiguë sévère, la morphine par voie orale est recommandée (Grade A).

L'association à un AINS injectable (kétoprofène) est recommandée (Accord professionnel hors AMM).

L'initiation d'une analgésie autocontrôlée (PCA) de morphine dès le département des urgences (après titration par dose de charge et bolus) est recommandée avec une surveillance médicale et paramédicale adéquate (Grade C). Dans ce cas, il est recommandé de privilégier un faible débit de base (ex 20 microg/kg/h) associé à des bolus forts (ex 40 microg/kg) (Grade C).

Une individualisation du traitement par morphine est nécessaire pour obtenir la meilleure analgésie tout en minimisant les effets indésirables, qui doivent être traités et prévenus. Dès qu'il existe des signes faisant craindre un syndrome thoracique aigu (STA), il est conseillé d'effectuer une surveillance rapprochée et de prévenir l'hypoventilation (qui favoriserait la survenue d'un STA) par une kinésithérapie respiratoire incitative.

L'emploi de la kétamine à faible dose (1 mg/kg/j) est possible en cas de douleur rebelle malgré des doses élevées de morphine (Accord professionnel).

L'oxygénothérapie n'a pas d'efficacité antalgique documentée (Grade B).

En cas d'analgésie insuffisante, l'inhalation de MEOPA est un recours (Accord professionnel).

Autant dans la prise en charge des crises aiguës que dans le suivi et la prévention des récives, il est important de mettre en oeuvre une approche globale (incluant famille, scolarité et loisirs) et de prendre en compte l'intérêt des méthodes psychocorporelles (relaxation, auto-hypnose).

## ANNEXE 1

### Prise en charge de la douleur de la crise drépanocytaire

#### Protocole de prise en charge de la douleur de la crise drépanocytaire à domicile (HAS 2005)

Des boissons plus abondantes qu'à l'habitude sont recommandées dès la survenue d'une crise douloureuse. Une bouillotte sur la zone douloureuse peut être utile. L'application de froid est contre-indiquée.

Il est recommandé :

- une première prise de paracétamol par voie orale ( $30 \text{ mg.kg}^{-1}$  ou 1 g chez l'adolescent de plus de 12 ans), si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures à la dose de  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  ou de 500 mg chez l'adolescent de plus de 12 ans ;
- en cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, l'ibuprofène ( $10 \text{ mg.kg}^{-1}/\text{dose}$ ) ou un autre AINS par voie orale peut être associé au paracétamol . si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 ou 8 heures, selon la molécule et la forme galénique utilisée, en poursuivant le paracétamol ;
- en cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, ou en cas de douleurs intenses d'emblée, la codéine par voie orale ( $0,5$  à  $1 \text{ mg.kg}^{-1}/\text{dose}$  jusqu'à 30 mg) peut être associée au paracétamol et éventuellement à l'ibuprofène ; si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures.

Si l'enfant ou l'adolescent est insuffisamment soulagé ou si sa douleur est intense d'emblée, une consultation aux urgences à l'hôpital est recommandée, après un contact si possible avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose ou un membre de son équipe. Une application de crème associant lidocaïne-prilocaine sur les 2 meilleures veines est recommandée.

#### Protocole de prise en charge en urgence de la douleur drépanocytaire sévère à l'hôpital

Lors de la prise en charge d'un enfant drépanocytaire en crise sévère, il faut :

- **prévoir un circuit d'admission rapide**, évitant l'attente aux urgences ;
- **penser aux difficultés d'abord veineux** et prévoir des mesures spécifiques : EMLA®, MEOPA, recours rapide aux personnes qui savent le mieux « piquer » ;
- **penser à donner immédiatement de la morphine orale** (dose de charge) pour commencer à calmer la douleur forte si une voie veineuse n'est pas disponible.

L'accueil chaleureux, le soutien relationnel de l'enfant et des parents, la présence réconfortante, l'information sur les traitements prévus sont essentiels.

La prise en charge de la douleur accompagnant une crise vaso-occlusive drépanocytaire doit être menée parallèlement à l'ensemble des mesures thérapeutiques : réhydratation, réchauffement, installation confortable, souvent antibiothérapie, souvent oxygénothérapie.

#### **Aux urgences :**

- malade prioritaire,
- évaluer rapidement la douleur à l'arrivée,
- choisir entre les 2 options qui suivent : morphine orale ou morphine IV.

**Pour une crise osseuse majeure**, donner d'emblée un morphinique en association avec les AINS. Inutile de répéter à l'arrivée le paracétamol déjà reçu à la maison (mais l'associer ensuite).

L'analgésie devant une **douleur thoracique** sévère reste prioritaire : l'objectif est toujours le soulagement mais la survenue d'un syndrome thoracique aigu reste un souci constant (surveillance serrée indispensable) ; la posologie de morphine est à décider avec le médecin senior (l'analgésie favorise la ventilation mais une sédation excessive favorise l'hypoventilation) ; il faut pratiquer des exercices respiratoires (grandes respirations, kinésithérapie d'ampliation incitative type Bird).



Certaines **crises abdominales** entraînent un iléus réflexe, la prescription de morphine reste indiquée en cas de douleur majeure. Il ne faut pas prescrire de débit continu, ni d'AINS. Antispasmodiques. Intérêt majeur de l'aspiration digestive déclive.

Une **atteinte neurologique aiguë** évolutive contre-indique la morphine.

Certains **enfants malgré de fortes doses de morphine restent mal soulagés** :

- le recours à une transfusion ou à l'échange transfusionnel est alors envisagé ;
- l'analgésie loco-régionale est une solution exceptionnelle (résultats spectaculaires pour la douleur des membres inférieurs) ;
- l'inhalation de MEOPA pendant 20 minutes soulage temporairement (elle peut être répétée 3 ou 4 fois par 24h).
- la kétamine à petite dose peut être associée (1 mg.kg<sup>-1</sup>/jour en IVC).

Les **effets indésirables de la morphine** (prurit, nausées, vomissements, rétention d'urine) sont traités ou prévenus par : Narcan® 0.5 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, éventuellement Droleptan® pour les nausées et vomissements. La constipation doit être prévenue.

En cas de **surdosage morphinique** (malade difficilement réveillable, respiration bruyante avec pauses puis bradypnée) (intérêt d'une surveillance clinique avec un score de sédation) : stimuler, oxygéner, et si nécessaire Narcan® 2 à 4 µg.kg<sup>-1</sup> IVL (à renouveler jusqu'à fréquence respiratoire et éveil satisfaisants) puis si nécessaire 1 à 4 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> pendant 4 à 6 heures.

**Dans les heures et jours suivants** :

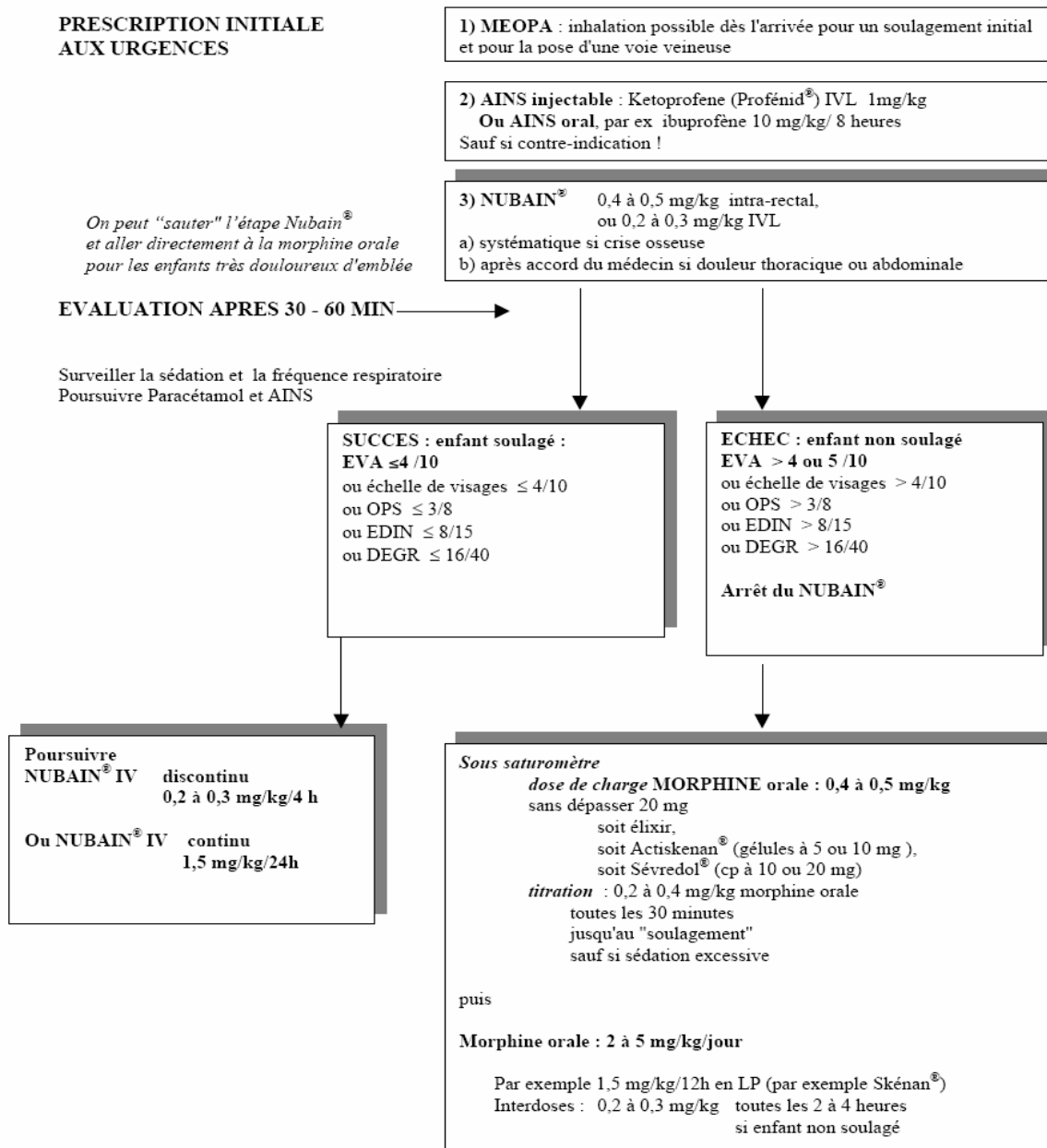
- réévaluer très souvent la douleur, le soulagement et les effets indésirables ;
- évaluer régulièrement la sédation et la respiration.

**Expliquer la morphine et la PCA à l'enfant et à ses parents** (fiches élaborées par l'association Sparadrap [www.sparadrap.org](http://www.sparadrap.org), film du CNRD [www.cnrdr.fr](http://www.cnrdr.fr)).

## PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR INTENSE LORS DES CRISES VASO-OCCLUSIVES DREPANOCYTAIRES SEVERES

### Option traitement par morphine orale

(difficultés de surveillance, pas d'habitude de la morphine IV,  
malade imperfusable, urgences « débordées »)



## ANNEXE 2

### Echelle O.M.S. des mucites

- Grade 0 : absence de stomatite,
- Grade 1 : érythème modérément douloureux, ulcères indolores,
- Grade 2 : érythème douloureux, oedème ou ulcères présents, alimentation orale possible,
- Grade 3 : érythème, oedèmes ou ulcères douloureux, alimentation solide impossible mais alimentation liquide possible
- Grade 4 : déglutition impossible. Nécessité d'une alimentation parentérale

## ANNEXE 3

### Protocole standard d'utilisation de la morphine en PCA dans les mucites de l'enfant et de l'adolescent (EVA > 60. Enfant ≥ 5-6 ans) [827]

#### PREAMBULE

1. Explications du maniement de la PCA et de son intérêt dans la semaine précédant le début probable de la PCA.
2. Redonner des explications au moment de la mise en route de la titration.

#### MISE EN ROUTE

1. Mise en place de la Morphine
  - Dilution Chlorhydrate de Morphine :  $1 \text{ mg.ml}^{-1}$
  - Double système anti-reflux mis en place, vérifié
2. Titration initiale
  - Faite par le médecin qui ne quitte pas l'enfant jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante  $\text{EVA} \leq 30$
  - Administration dose initiale  $100 \text{ }\mu\text{g/kg}$  ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) puis  $50 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ , toutes les 10 minutes jusqu'à analgésie acceptable
  - Répétition des explications

#### BOLUS

1. Dosage des bolus et de la perfusion continue
  - 4 dosages possibles : 25 – 50 – 75 -  $100 \text{ }\mu\text{g ;kg}^{-1}$ .
  - Pas de perfusion continue sauf à la demande de l'enfant dans un second temps.
  - Taille initiale des bolus  $25 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  si, au cours de la titration,  $100 \text{ }\mu\text{g}$  ont été suffisants pour obtenir une analgésie acceptable,  $50 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  dans le cas contraire.
  - Période d'interdiction de 6 à 10 minutes.
  - Dose maximale de 10 bolus/4 heures.
2. Algorithme de variation des bolus.
  - Augmentation du bolus de  $25 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  si l'enfant le demande ou si 6 bolus ou plus ont été administrés au cours des 4 heures précédentes.
  - Diminution du bolus de  $25 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  si l'enfant le demande.

#### SURVEILLANCE

1. Rythme de la surveillance :
  - systématique toutes les 3 heures pour les bolus de 25 ou  $50 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ .
  - toutes les heures pour les bolus  $> 50 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ .
2. Paramètres de surveillance :
  - EVA
  - fréquence respiratoire
  - somnolence
  - nausées et vomissements
  - prurit
  - diurèse
  - SaO<sub>2</sub> capillaire si bolus  $\geq 50 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$
3. Motif d'appel d'urgence du médecin :
  - fréquence respiratoire < 10 minutes
  - somnolence +++

- SaO<sub>2</sub> < 95 %
- vomissement ≥ 1 toutes les heures
- prurit intense
- pas de miction pendant plus de 4 heures

\* Protocole NARCAN (classeur "Douleur")

#### 4. Association médicamenteuse

Aucune prémédication, en cas de geste douloureux, n'est autorisée. Utilisation de la PCA : bolus 10 minutes avant le geste

Attention ! aux autres dépresseurs respiratoires : anxiolytiques, benzodiazépines, anti-convulsivants, anti-histaminiques, antidépresseurs... (cf, prescription médicale).

## 1 BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> Référentiel de pratiques professionnelles. Prise en charge de la douleur postopératoire HAS, SFAR, CFAR. Juin 2005 [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- <sup>2</sup> Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children : a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg* 1996 ;83 :904-12 (niveau 2)
- <sup>3</sup> Agarwal R, Gutlove DP, Lockhart CH. Seizures occurring in pediatric patients receiving continuous infusion of bupivacaine. *Anesth Analg* 1992; 75: 284 - 286
- <sup>4</sup> McCloskey JJ, Haun SE, Deshpande JK. Bupivacaine toxicity secondary to continuous caudal epidural infusion in children. *Anesth Analg* 1992 ; 75 : 287 – 290.
- <sup>5</sup> Mevorach DL, Perkins FM, Isaacson SA. Bupivacaine toxicity secondary to continuous caudal epidural infusion in children. *Anesth Analg* 1993;77:1305-1306.
- <sup>6</sup> Peutrell JM, Hughes DG. A grand mal convulsion in a child in association with a continuous epidural infusion of bupivacaine. *Anaesthesia* 1995;50:563-564
- <sup>7</sup> Morray JP, Geiduschek JM, Ramamoorthy C, Haberken CM, Hackel A, Caplan RA et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children : initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) registry. *Anesthesiology* 2000;93 :6-14
- <sup>8</sup> Berde CB, Yaster M, Meretoja O, McCann ME, Huledal G, Gustafsson U, Larsson LE. Stable plasma concentrations of unbound ropivacaine during postoperative epidural infusion for 24-72 hours in children. *Eur J Anaesthesiol* 2008 ;21:1-8 (niveau 2)
- <sup>9</sup> Zink W, Seif C, Bohl JRF, Hacke N, Braun PM, Sinner B, Martin F, Fink RHA, Graf BM. The Acute Myotoxic Effects of Bupivacaine and Ropivacaine After Continuous Peripheral Nerve Blockades. *Anesth Analg* 2003;97:1173-9
- <sup>10</sup> McClure JH. Ropivacaine. *Br. J. Anaesth.* 1996 ;76 :300-7
- <sup>11</sup> Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B, Villard PH, Puyoo F, Durand A, Lacarelle B, Hardwigen J, Le-Treut YP. Oxidative metabolism of bupivacaine into pipecolylxylidine in humans is mainly catalyzed by CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000;28 : 383-5
- <sup>12</sup> Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver-evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997;247 : 625-34
- <sup>13</sup> Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashima S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Kamataki T, Kobayashi S (). A comparison of hepatic cytochrome P450 expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 1997;61:2567-74
- <sup>14</sup> Halldin MM, Bredberg E, Angelin B, Arvidsson T, Askemark Y, Elofsson S, Widman M. Metabolism and excretion of ropivacaine in humans. *Drug Metab Dispo* 1996;24:962-8
- <sup>15</sup> Ekstrom G, Gunnarsson UB. Ropivacaine, a new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1A and 3A in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1996 ;24:955-61
- <sup>16</sup> Falany CN, Falany JL, Wang J, Hedstrom J, von Euler Chelplin H, Swedmark S. Studies on sulfation of synthesized metabolites from the local anesthetics ropivacaine and lidocaine using human cloned sulfotransferases. *Drug Metab Dispo* 1999 ;27:1057-63
- <sup>17</sup> Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem* 1998;251:893-8

- 
- <sup>18</sup> Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes : phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300(12) :53-8
- <sup>19</sup> Habre W, Bergesio R, Johnson C, Hackett P, Joyce D, Sims C. Pharmacokinetics of ropivacaine following caudal analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2000;10:143-7
- <sup>20</sup> Katz JA, Bridenbaugh PO, Knarr DC, Helton SH, Denson DD. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 1990;70:16-21
- <sup>21</sup> McCann ME, Sethna NF, Mazoit JX, Sakamoto M, Rifai N, Hope T, Sullivan L, Auble SG, Berde CB. The pharmacokinetics of epidural ropivacaine in infants and young children. *Anesth Analg* 2001;93:893-7
- <sup>22</sup> Hansen TG, Ilett KF, Reid C, Lim SI, Hackett LP, Bergesio R. Caudal ropivacaine in infants : population pharmacokinetics and plasma concentrations. *Anesthesiology* 2001;94:579-84
- <sup>23</sup> Wulf H, Peters C, Behnke H. The pharmacokinetics of caudal ropivacaine 0.2% in children. A study of infants aged less than 1 year and toddlers aged 1-5 years undergoing inguinal hernia repair. *Anaesthesia* 2000;55:757-60
- <sup>24</sup> Lonnqvist PA, Westrin P, Larsson BA, Olsson GL, Lybeck A, Huledal G et al. Ropivacaine pharmacokinetics after caudal block in 1-8 years old children. *Br J Anaesth* 2000;85:506-11
- <sup>25</sup> Karmakar MK, Aun CS, Wong EL, et al. Ropivacaine undergoes slower systemic absorption from the caudal epidural space in children than bupivacaine. *Anesth Analg* 2002;94:259-65
- <sup>26</sup> Chalkiadis GA, Anderson BJ, Tay M, Bjorksten A, Kelly JJ. Pharmacokinetics of levobupivacaine after caudal epidural administration in infants less than 3 months of age. *Br J Anaesth*. 2005;95:524-9 (niveau 1)
- <sup>27</sup> Ivani G, De Negri P, Conio A. A comparison of racemic bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine for pediatric caudal anesthesia : effects on postoperative analgesia and motor block. *Reg Anesth Pain Med* 2002 ;27:157-61
- <sup>28</sup> De Negri P, Ivani G, Tirri T, Modano P, Reato C, Eksbor S. A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. *Anesth Analg* 2004;99:45-8 (niveau 1)
- <sup>29</sup> Breschan C, Jost R, Krumpal R, Schaumberger F, Stettner H, Mahorfer P. A prospective study comparing the analgesic efficacy of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in pediatric patients undergoing caudal blockade. *Pediatr Anesth* 2005;15:301-6 (niveau 2)
- <sup>30</sup> Bosenberg A, Thomas J, Lopez T, Lybeck A, Huizar K, Larsson LE. The efficacy of caudal ropivacaine 1, 2 and 3 mg.ml<sup>-1</sup> for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2002;12:53-8 (niveau 1)
- <sup>31</sup> Ingelmo PM, Locatelli BG, Sonzogni V, Gattoni C, Cadisco A, Lorini M, Sora GN, Fumagalli R. *Paediatr Anaesth* 2006;16:955-61 (niveau 2)
- <sup>32</sup> Frawley G, Downie S, Huang GH. Levobupivacaine caudal anesthesia in children : a randomized double-blind comparison with bupivacaine. *Pediatr Anaesth* 2006;16:754-60 (niveau 1)
- <sup>33</sup> Ivani G, De Negri P, Lonnqvist PA, L'Erario M, Mossetti V, Difilippo A, Rosso F. Caudal anesthesia for minor pediatric surgery : a prospective randomized comparison of ropivacaine 0.2%vs levobupivacaine 0.2%. *Pediatr Anesth* 2005;15:491-4 (niveau 2)

- 
- <sup>34</sup> Khalil S, Lingadevaru H, Bolos M, Rabb M, Matuszczak M, Maposa D, Chuang A. Caudal regional anesthesia, ropivacaine concentration, postoperative analgesia, and infants. *Anesth Analg* 2006;102 :395-9 (niveau 1)
- <sup>35</sup> Abdel-Hammeed M. Caudal tramadol combined with bupivacaine or ropivacaine for postoperative analgesia in paediatric patients. *Eg J Anaesth* 2004;20:149-54 (niveau 2)
- <sup>36</sup> Locatelli B, Ingelmo P, Sonzogni V, Zanella A, Gatti V, Spotti A, Di Marco S, Fumagalli R. Randomized, double-blind, phase III, controlled trial comparing levobupivacaine 0.25%, ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25% by the caudal route in children. *Br J Anaesth*. 2005 ;94:366-71 (niveau 1)
- <sup>37</sup> Llewellyn N, Moriarty A. The national pediatric epidural audit. *Pediatr Anesth* 2007 ;17 :520-33.  
Mazoit JX, Baujard C. Anesthésiques locaux : qu'apportent les formes lévogyres ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2006 ;25:408-12
- <sup>38</sup> Birmingham PK, Wheeler M, Suresh S, Dsida RM, Rae BR, Obrechet A, Hall Sc, Cote CJ. Patient-controlled epidural analgesia in children : can they do ? *Anesth Analg* 2003;96:686-91
- <sup>39</sup> Antok E, Bordet F, Duflo F, Lnasiaux S, Combet S, Taylor P, Pouyau A, Paturel B, James R, Allaouchiche B, Chassard D. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous epidural infusion with ropivacaine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 2003;97:1608-11 (niveau 1)
- <sup>40</sup> Peutrell JM, Holder K, Gregory M. Plasma bupivacaine concentrations associated with continuous extradural infusions in babies. *Br J Anaesth* 1997;78:160-2
- <sup>41</sup> Hansen TG, Ilett KF, Lim SI, Reid C, Hackett LP, Bergesio R. Pharmacokinetics and clinical efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion in children. *Br J Anaesth* 2000;85:347-53
- <sup>42</sup> Gustorff B, Lierz P, Felleiter P, Knoke TH, Hoerauf K, Kress HG. Ropivacaine and bupivacaine for long-term epidural infusion in small child. *Br J Anaesth* 1999;83:673-4
- <sup>43</sup> Moriarty A. Use of ropivacaine in postoperative infusions. *Paediatr Anaesth* 1997;7:478.
- <sup>44</sup> Lerman J, Nolan J, Eyres R, Schily M, Stoddart P, Bolton CM, Mazzeo F, Wolf AR. Efficacy, safety and pharmacokinetics of levobupivacaine with and without fentanyl after continuous epidural infusion in children. *Anesthesiology* 2003;99:1166-74 (niveau 1)
- <sup>45</sup> Epstein RH, Larijani GE, Wolfson PJ, Ala-Kokko TI, Boerner TF. Plasma bupivacaine concentrations following ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children. *Anesthesiology* 1988;69(5):773-6
- <sup>46</sup> Paut O, Sallabery M, Schreiber-Deturmeny E. Continuous fascia iliaca compartment block in children : a prospective evaluation of plasma bupivacaine concentrations, pain scores, and side effects. *Anesth Analg* 2001;92:1159-63 (niveau 2)
- <sup>47</sup> Johnson CM. Continuous femoral nerve blockade for analgesia in children with femoral fractures. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:281-3 (niveau 2)
- <sup>48</sup> Dadure C, Raux O, Gaudard P. Continuous psoas compartment blocks after major orthopedic surgery in children : a prospective computed tomographic scan and clinical studies. *Anesth Analg* 2004;98:623-8 (niveau 2)
- <sup>49</sup> Dalens B, Ecoffey C, Joly A, Giaufré E, Gustafsson U, Huledal G, Larsson LE. Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine following ilio-inguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Paediatr Anaesth* 2001;11:415-20 (niveau 2)



- 
- <sup>50</sup> Paut O, Scheiberg E, Lacroix F, Meyrieux V, Simon N, Lavrut T et al. High plasma ropivacaine concentrations after fascia iliaca compartment block in children. *Br J Anaesth* 2004;92:416-8
- <sup>51</sup> Thornton KL. Comparison of 0.2% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for axillary brachial plexus blocks in paediatric hand surgery. *Paediatr Anaesth* 2003;13:409-12 (niveau 2)
- <sup>52</sup> Dadure C, Pirat P, Raux O, Troncin R, Rochette A, Ricard C. Perioperative continuous peripheral nerve blocks with disposable infusion pumps in children : a prospective descriptive study. *Anesth Analg* 2003;97:687-90
- <sup>53</sup> Dadure C, Raux O, Troncin R, Rochette A, Capdevila X. Continuous infraclavicular brachial plexus block for acute pain management in children. *Anesth Analg* 2003;97:691-3 (niveau 4)
- <sup>54</sup> Dadure C, Acosta C, Capdevila X. Double continuous peripheral nerve block after complex orthopedic surgery in children. *Anesth Analg* 2004;98:1653-5 (niveau 4)
- <sup>55</sup> Dadure C, Bringuier S, Nicolas F, et al. Continuous epidural block versus continuous popliteal nerve block for postoperative pain relief after major pediatric surgery in children : a prospective, comparative randomized study. *Anesth Analg* 2006;102:744-9 (niveau 1)
- <sup>56</sup> Duflo F, Sautou-Miranda V, Pouyau A, et al. Efficacy and plasma levels of ropivacaine for children : controlled regional analgesia following lower limb surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:250-4 (niveau 1)
- <sup>57</sup> Duflo F, Qamouss Y, Rémond C, Pouyau A, Heilporn A, Taylor P, Paturel B, Combet S, Boselli E, Chotel F, Bérard J, Chassard D. Patient-controlled regional analgesia is effective in children : a preliminary report. *Can J Anesth* 2004; 51: 928-30
- <sup>58</sup> Javitary W, Dadure C, Bringuier S, Raux O, Rochette A, Capdevila X. Analgésie postopératoire après chirurgie de la hanche et du fémur chez l'enfant : bloc continu péridural versus bloc continue du compartiment psoas. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005;24:1128 (R322).
- <sup>59</sup> Ala-Kokko TI, Karinen J, Rähä E. Pharmacokinetics of 0.5% levobupivacaine following ilioinguinal-iliohypogastric nerve blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:397-400 (niveau 3)
- <sup>60</sup> Ala-Kokko TI, Rähä E, Karinen J, Kiviluoma K, Alahuhta S. Pharmacokinetics of 0.75% ropivacaine and 0.5% bupivacaine after ilioinguinal-iliohypogastric nerve block in children. *Br J Anaesth* 2002;89:438-41
- <sup>61</sup> Kiffer F, Joly A, Wodey E, Carré P, Ecoffey C. The effect of preoperative epidural morphine on postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 2001;93:598-600 (niveau 1)
- <sup>62</sup> Mayhew JF, Brodsky RC, Blakey D, Petersen W. Low-dose caudal morphine for postoperative analgesia in infants and children : a report of 500 cases. *J Clin Anesth* 1995;7:640-2 (niveau 4)
- <sup>63</sup> Castillo-Zamora C, Castillo-Peralta LA, Nava-Ocampo AA. Dose minimization study of single-dose epidural morphine in patient undergoing hip surgery under regional anesthesia with bupivacaine. *Paediatr Anaesth* 2005;15:29-36 (niveau 1)
- <sup>64</sup> Teyin E, Derbent A, Balcioglu T, Cokmez B. The efficacy of caudal morphine or bupivacaine combined with general anesthesia on postoperative pain and neuroendocrine stress response in children. *Paediatr Anaesth* 2006;16 :290-6 (niveau 2)
- <sup>65</sup> Bozkurt P. The analgesic efficacy and neuroendocrine response in paediatric patients treated with two analgesic techniques : using morphine-epidural and patient-controlled analgesia. *Paediatr Anaesth* 2002;12:248-54 (niveau 2)

- 
- <sup>66</sup> Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Altintas F, Bakan M, Hacibekiroglu M, Bahar M. Effectiveness of morphine via thoracic epidural versus intravenous infusion on postthoracotomy pain and stress response in children. *Pediatr Anesth* 2004;14:748-54 (niveau 1)
- <sup>67</sup> Gall O, Aubineau JV, Bernière J, Desjeux L. Analgesia effect of low dose intrathecal morphine after spinal fusion in children. *Anesthesiology* 2001;94:447-52 (niveau 1)
- <sup>68</sup> Ganesh A, Kim A, Casale P, Cucchiaro G. Low-dose intrathecal morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 2007;104:271-6 (niveau 4)
- <sup>69</sup> Ioscovich A, Briskin A, Deeb M, Orkin D. One shot spinal morphine injection for postthoracotomy pain control in children. *Pediatric Anesthesia* 2004;14(11):971-2
- <sup>70</sup> Hammer GB, Ramamoorthy C, Williams GD, Boltz G, Kamra K, Drover R. Postoperative analgesia after spinal blockade in infants and children undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1283-8 (niveau 1)
- <sup>71</sup> Suominen PK, Ragg PG, McKinley DF, Frawley G, But WW, Eyres RL. Intrathecal morphine provides effective and safe analgesia in children after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:875-82 (niveau 1)
- <sup>72</sup> Lejus C, Surbled M, Schwoerer D, Renaudin M, Guillaud C, Berard L, Pinaud M. Postoperative epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl : hourly pain assessment in 348 paediatric cases. *Paed Anaesth* 2001;11 :327-332 (niveau 2)
- <sup>73</sup> Kawaraguchi Y, Otomo T, Ota C, Uchida N, Taniguchi A, Inoue S. A prospective, double-blind, randomized trial of caudal block using ropivacaine 0.2% with or without fentanyl 1 microg kg<sup>-1</sup> in children. *Br J Anaesth.* 2006;97:858-61 (niveau 2)
- <sup>74</sup> Lejus C, Roussière G, Testa S, Ganansia MF, Meignier M, Souron R. Epidural opiates for postoperative pain relief in paediatric patients – Morphine versus Fentanyl. *Br J Anaesth* 1994;72:156-9 (niveau 2)
- <sup>75</sup> Kart T, Walther-Larsen S, Svejborg TF, Feilberg V, Eriksen K. Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl and bupivacaine with intermittent epidural administration of morphine for postoperative pain management in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:461-5.
- <sup>76</sup> Reinoso-Barbero F, Saavedra B, Hervilla S, de Vicente, Tabares B, Criado MS. Lidocaine with fentanyl compared to morphine, marginally improves postoperative epidural analgesia in children. *Can J Anaesth* 2002;49:67-71.
- <sup>77</sup> Lovstad RZ, Stoen R. Postoperative epidural analgesia in children after major orthopaedic surgery. A randomised study of the effect on PONV of two techniques : low and high iv. And epidural infusion and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:428-8.
- <sup>78</sup> Iwata NM, Sakata RK. Fentanyl brachial plexus block for paediatric postoperative analgesia. *Acute Pain* 2000;3:7-9 (niveau 2)
- <sup>79</sup> Kokki H, Tuovinen K, Hendolin H. The effect of intravenous ketoprofen on postoperative epidural sufentanil analgesia in children. *Anesth Analg* 1999;88:1036-41 (niveau 1)
- <sup>80</sup> Kokki H, Ruuskanen A, Karvinen M. Comparison of epidural pain treatment with sufentanil-ropivacaine infusion with and without epinephrine in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(6):647-53
- <sup>81</sup> Erol A, Tuncer S, Tavlan A, Reisli R, Aysolmaz G, Otelcioglu S. Addition of sufentanil to bupivacaine in caudal block effect on stress responses in children. *Pediatr Int.* 2007;49:928-32 (niveau 2)

- 
- <sup>82</sup> Lejus C, Schwoerer D, Furic I, Le moing JP, Levron JC, Pinaud M. Fentanyl versus sufentanil plasma concentrations during continuous epidural postoperative infusion in children. *Br J Anaesth* 2000;85:615-7.
- <sup>83</sup> Luz G, Innerhofer P, Oswald E, Salner E, Hager J, Sparr H. comparison of clonidine 1 µg.kg<sup>-1</sup> with morphine 30 µg.kg for postoperative caudal analgesia in children. *Eur J Anaesth* 1999;16:42-6 (niveau 2)
- <sup>84</sup> Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A, Wildling E, Lerche A, Lorber C, Brinkmann H, Semsroth M. The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg*. 1998;86:54-61 (niveau 1)
- <sup>85</sup> Vetter TR, Carvallo D, Johnson JL, Mazurek MS, Presson RG Jr. A comparison of single-dose caudal clonidine, morphine, or hydromorphone combined with ropivacaine in pediatric patients undergoing ureteral reimplantation. *Anesth Analg*. 2007;104:1356-63 (niveau 1)
- <sup>86</sup> Cucchiario G, Dagher C, Baujard C, Dubousset AM, Benhamou D. Side-effects of postoperative epidural analgesia in children : a randomized study comparing morphine and clonidine. *Paediatr Anaesth* 2003;13:318-23 (niveau 2)
- <sup>87</sup> Cucchiario G, Ganesh A. The effects of clonidine on postoperative analgesia after peripheral nerve blockade in children. *Anesth Analg* 2007;104:532-7 (niveau 2)
- <sup>88</sup> Klamt JG, Garcia LV, Stocche RM, Meinberg AC. Epidural infusion of clonidine plus ropivacaine for postoperative analgesia in children undergoing major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2003;15:510-4 (niveau 2)
- <sup>89</sup> Bouchut JC, Dubois R, Godard J. Clonidine in preterm-infant caudal anesthesia may be responsible for postoperative apnea. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:83-5 (niveau 4)
- <sup>90</sup> Kaabachi O, Zerelli Z, Methamem M, Abdelaziz AB, Moncer K, Toumi M. Clonidine administered as adjuvant for bupivacaine in ilioinguinal-iliohypogastric nerve block does not prolong postoperative analgesia. *Pediatr Anesth* 2005;15:586-90 (niveau 1)
- <sup>91</sup> Ivani G, Conio A, De Negri P. Spinal versus peripheral effects of adjunct clonidine : comparison of the analgesic effect of a ropivacaine-clonidine mixture when administered as a caudal or ilioinguinal iliohypogastric nerve blockade for inguinal surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2002;12 :680-4 (niveau 2)
- <sup>92</sup> Senel AC, Akyol A, Dohman D, Solak M. Caudal bupivacaine-tramadol combination for postoperative analgesia in pediatric herniorraphy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:786-9 (niveau 2)
- <sup>93</sup> Demiraran Y, Kocaman B, Akman RY. A comparison of the postoperative analgesic efficacy of single-dose epidural tramadol versus morphine in children. *Br J Anaesth* 2005;95:510-3 (niveau 1)
- <sup>94</sup> Ozcengiz D, Gunduz M, Ozbek H, Isik G. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth* 2001;11:459-64 (niveau 1)
- <sup>95</sup> Gunduz M, Ozcengiz D, Ozbek H, Isik G. A comparison of single dose caudal tramadol, tramadol plus bupivacaine and bupivacaine administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth* 2001;11:323-6 (niveau 2)
- <sup>96</sup> Gupta R, Jain A, Bhardwaj M, Rattan KN, Chhabra B, Gupta MC. Postoperative pain relief in children with caudal block using bupivacaine, tramadol and combination of both- a comparison. *Anaesth Clin Pharmacol* 2003;19:383-7 (niveau 4)

- 
- <sup>97</sup> Abdallah KM, Essam AM, Mansour EE. A comparative study between caudal and intravenous tramadol as an adjunct for caudal bupivacaine analgesia. *Eg J Anaesth* 2003;19:399-403 (niveau 4)
- <sup>98</sup> Majid Y, Mohammad K. A comparison of caudally administered single dose bupivacaine and bupivacaine tramadol combination for postoperative analgesia in children. *JK Science* 2004;6:19-22 (niveau 4)
- <sup>99</sup> Gunes Y, Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M, Ozcengiz D. Comparison of caudal vs intravenous tramadol administered either preoperatively or postoperatively for pain relief in boys. *Paediatr Anaesth* 2004;14:324-8 (niveau 2)
- <sup>100</sup> Gunes Y, Secen M, Ozcengiz D, Gunduz M, Balcioglu O, Isik G. Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. *Pediatr Analg* 2004;14:557-63 (niveau 1)
- <sup>101</sup> Prakash S, Tyagi R, Gogia AR, Singh R, Prakash S. Efficacy of three doses of tramadol with bupivacaine for caudal analgesia in paediatric inguinal herniotomy. *Br J Anaesth* 2006;97:385-8 (niveau 2).
- <sup>102</sup> Turan A, Memis D, Basaran UN, Karamanlioglu B, Necdet S. Caudal ropivacaine and neostigmine in pediatric surgery. *Anesthesiology* 2003 ;98:719-22 (niveau 1)
- <sup>103</sup> Mahajan R, Grover VK, Chari P. Caudal neostigmine with bupivacaine produces a dose-independent analgesic effect in children. *Can J Anaesth* 2004;51:702-6 (niveau 2).
- <sup>104</sup> Mahajan R, Batra YK, Grover VK, Kajal J. A comparative study of caudal bupivacaine and midazolam–bupivacaine mixture for postoperative analgesia in children undergoing genitourinary surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:116-20 (niveau 2)
- <sup>105</sup> Bano F, Haider S, Sultan ST. Comparison of caudal bupivacaine and bupivacaine-midazolam for peri and postoperative analgesia in children. *JSPSP* 2004;14:65-8.(niveau 2 )
- <sup>106</sup> Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wildling E, Erlacher W, Nikolic A, Turnheim K, Semsroth M. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000;93 :976-80 (niveau 1)
- <sup>107</sup> Demiraran Y, Kocaman B, Akman RY. A comparison of the postoperative analgesic efficacy of single-dose epidural tramadol versus morphine in children. *Br J Anaesth* 2005;95:510-3 (niveau 1)
- <sup>108</sup> Sakellaris G, Petrakis I, Makatounaki K, Arbiros I, Karkavitsas N, Charissis G. Effects of ropivacaine infiltration on cortisol and prolactin responses to postoperative pain after inguinal herniorrhaphy in children. *J Ped Surg* 2004;39:1400-3 (niveau 2)
- <sup>109</sup> Machotta A, Risse A, Bercker S, Streich R, Pappert D. Comparison between instillation of bupivacaine versus caudal analgesia for postoperative analgesia following inguinal herniotomy in children. *Paediatric anaesthesia* 2003;13:397-402 (niveau 2)
- <sup>110</sup> Demiraran Y, Ilce Z, Kocaman B, Bozkurt P. Does tramadol wound infiltration offer an advantage over bupivacaine for postoperative analgesia in children following herniotomy. *Pediatr Anesth* 2006;16:1047-50 . (niveau 2)
- <sup>111</sup> Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Chan PL. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:237-43 (niveau 2)
- <sup>112</sup> Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Kanagasundaram S, Mahadevan M. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 1999;90:411-21 (niveau 1)

- 
- <sup>113</sup> Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, et al. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997;87:244-52 (niveau 2)
- <sup>114</sup> Anderson BJ, Rees SG, Liley A, Stewart AW, Wardill MJ. Effect of preoperative paracetamol on gastric volumes and pH in children. *Paediatr Anaesth* 1999;9:203-7 (niveau 1)
- <sup>115</sup> Montgomery CJ, McCormack JP, Reichert CC, Marsland CP. Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg<sup>-1</sup>) rectal acetaminophen in children. *Can J Anaesth* 1995;42:982-6 (niveau 3)
- <sup>116</sup> Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:125-34 (niveau 2)
- <sup>117</sup> Hahn TW, Henneberg SW, Holm-Knudsen RJ, Eriksen K, Rasmussen SN, Rasmussen M. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *Br J Anaesth* 2000;85:512-9 (niveau 3)
- <sup>118</sup> Van der Marel CD, van Lingen RA, Pluim MA, Scoones G, van Dijk M, Vaandrager JM, Tibboel D. Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:82-90 (niveau 2)
- <sup>119</sup> Anderson BJ, Holford NH. Rectal paracetamol dosing regimens: determination by computer simulation. *Paediatr Anaesth* 1997;7:451-5 (niveau 4)
- <sup>120</sup> Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999;91:442-7 (niveau 2)
- <sup>121</sup> Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ, Ohlms LA, Jones DT, McGill TJ, Berde CB. A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and bleeding. *Anesth Analg* 1995;80:226-9
- <sup>122</sup> Ozyuvaci E, Altan A, Yucel M, Yenmez K. Evaluation of adding preoperative or postoperative rectal paracetamol to caudal bupivacaine for postoperative analgesia in children. *Pediatr Anesth* 2004;14:661-5 (niveau 2)
- <sup>123</sup> Bremerich DH, Neidhart G, Heimann K, Kessler P, Behne M. Prophylactically-administered rectal acetaminophen does not reduce postoperative opioid requirements in infants and small children undergoing elective cleft palate repair. *Anesth Analg* 2001;92:907-12 (niveau 2)
- <sup>124</sup> Van der Marel CD, Peters JWB, Bouwmeester NJ, Jacqz-Aigrain E, Van den Ankers JN, Tibboel D. Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *Br J Anaesth* 2007;98:372-9 (niveau 2)
- <sup>125</sup> Morton NS, Arana A. Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paediatr Anaesth* 1999;9:463-5 (niveau 4)
- <sup>126</sup> Beasley R, Clayton T, Crane J. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children age 6-7 years: analysis from phase three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372 (20):1039-48
- <sup>127</sup> Romsing J, Walther-Larsen S. Peri-operative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: analgesic efficacy and bleeding. *Anaesthesia* 1997;52:673-83
- <sup>128</sup> Becker P, Jamez R, Weber M. Concentrations plasmatiques de quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens, après administration rectale unique chez le volontaire sain. *Acta Therapeutica* 1983;9:333-41 (niveau 4)

- 
- <sup>129</sup> Van de Marel CD, Anderson BJ, Romsing J, Jacqz-Aigrain e, Tibboel D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Paediatr Anaesth* 2004;14:443-51(niveau 4)
- <sup>130</sup> Kyllönen M, Olkkola KT, Seppälä T, Ryhänen P. Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(7):566-73
- <sup>131</sup> Kokki H, Kumpulainen E, Lehtonen M, Laisalmi M, Heikkinen M, Savolainen J, Rautio J. Cerebrospinal fluid distribution of ibuprofen after intravenous administration in children. *Pediatrics*. 2007;120 :e1002-8 (niveau 2)
- <sup>132</sup> Rugyte D, Kokki H. Intravenous ketoprofen as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in adolescents with thoracic surgery : a placebo controlled double-blinded study. *Eur J Pain* 2007;11: 694-9 (niveau 2)
- <sup>133</sup> Nikanne E, Kokki H, Tuovinen K. Comparison of perioperative ketoprofen 2.0 mg.kg<sup>-1</sup> with 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> i.v. in small children during adenoidectomy. *Br J Anaesth* 1997;79 :606-8 (niveau 2)
- <sup>134</sup> Kokki H, Karvinen M, Jekunen A. Pharmacokinetics of intravenous and rectal ketoprofen in young children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:194-8 (niveau 3)
- <sup>135</sup> Salonen A, Kokki H, Nuutinen J. The effect of ketoprofen on recovery after tonsillectomy in children : a 3-week follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;6:143-50 (niveau 4)
- <sup>136</sup> Kokki H, Nikanne E, Tuovinen K. I.v. intraoperative ketoprofen in small children during adenoidectomy : a dose-finding study. *Br J Anaesth*. 1998;81:870-4 (niveau 2)
- <sup>137</sup> Hiller A, Meretoja OA, Korpela R, Piiparinen S, Taivainen T. The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or rthopaedic procedures. *Anesth Analg* 2006;102:1365-71 (niveau 1)
- <sup>138</sup> Messeri A, Busoni P, Noccioloi B, Murolo S, Ivani G, Grosseti R, Gallini C, Maestri L, Fedele G, Novellini R. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracétamol in common paediatric surgery. A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial. *Paediatr Anaesth* 2003;13:574-8 (niveau 2)
- <sup>139</sup> Kokki H, Tuovinen K, Hendolin H. The effect of intravenous ketoprofen on postoperative epidural sufentanil analgesia in children. *Anesth Analg* 1999;88:1036-41 (niveau 1)
- <sup>140</sup> Kokki H, Homan E, Tuovinen K, Purhonen S. Perioperative treatment with i.v. ketoprofen reduces pain and vomiting in children after strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:13-8 (niveau 1)
- <sup>141</sup> Joshi W, Connelly NR, Reuben SS, Wolckenhaar M, Thakkar N. An evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003;97:35-8 (niveau 2).
- <sup>142</sup> Bean-Lijewski JD, Kruitbosch SH, Hutchinson L, Browne B. Post-tonsillectomy pain management in children : can we do better ? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:545-51(niveau 2)
- <sup>143</sup> Vallée E, Carignan M, Lafrenaye S, Dorion D. Comparative study of acetaminophen-morphine versus rofecoxib-morphine for post-tonsillectomy pain control. *J Otolaryngol*. 2007;36:264-9 (niveau 1)
- <sup>144</sup> Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002 ;88 :72-7 (niveau 1).
- <sup>145</sup> Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:39-43 (niveau 1)

- 
- <sup>146</sup> Lesko SM. The safety of ibuprofen suspension in children. *Int J Clin Pract* 2003;135:50-3 (niveau 3)
- <sup>147</sup> Palmer GM. A teenager with severe asthma exacerbation following ibuprofen. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:261-5 (niveau 4)
- <sup>148</sup> Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109:20-4 (niveau 1)
- <sup>149</sup> Ulinski T, Bensman A. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Arch Pediatr* 2004;11:885-8 (niveau 4)
- <sup>150</sup> Lantz B, Cochat P, Bouchet JL, Fischbach M. Short-term niflumic-acid-induced acute renal failure in children. *Nephrol dial transplant* 1994;9:1234-9 (niveau 4)
- <sup>151</sup> Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997;100:954-7 (niveau 1)
- <sup>152</sup> Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of paediatric ibuprofen *JAMA* 1995;273(12):929-31
- <sup>153</sup> Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology* 1992;7(3):219-25
- <sup>154</sup> Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and Benefits of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children: A Comparison with Paracetamol. *Paediatric Drugs* 2001;3:817-58
- <sup>155</sup> Neutel CI, Pless RP. Ibuprofen use in children :a benefit or a risk ? *An Epidemiol* 1997;7:437-9 (niveau 4)
- <sup>156</sup> Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue surinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol* 1997;7:440-5 (niveau 3)
- <sup>157</sup> Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999;103:783-90 (niveau 3)
- <sup>158</sup> Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107:1108-15 (niveau 3)
- <sup>159</sup> Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore MH. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema : risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34:434-40 (niveau 3)
- <sup>160</sup> Maunuksela EL, Ryhänen P, Janhunen L. Efficacy of rectal ibuprofen in controlling postoperative pain in children. *Can J Anaesth.* 1992;39(3):226-30
- <sup>161</sup> Kokki H, Salonen A, Nikanne E. Perioperative intravenous ketoprofen neither prolongs operation time nor delays discharge after adenoidectomy in children. *Paediatr Anaesth* 2001;11:59-64 (niveau 2)
- <sup>162</sup> Wennstrom B, Reinsfelt B. Rectally administered diclofenac (Voltaren) reduces vomiting compared with opioid (morphine) after strabismus surgery in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:430-4 (niveau 2)
- <sup>163</sup> Morton NS, O'Brien K. Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J Anaesth* 1999;82:715-7. (niveau 1)

- 
- <sup>164</sup> Korpela R, Silvola J, Laakso E, Meretoja OA. Oral naproxen but not oral paracetamol reduces the need for rescue analgesic after adenoidectomy in children. *Acta Anaesthesiol Scand.*2007;51:726-30 (niveau 2)
- <sup>165</sup> Clark E, Plint AC, Correll R. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007;119:460-7 (niveau 1)
- <sup>166</sup> Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracétamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-26. (niveau 1)
- <sup>167</sup> Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management : a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214 (niveau 1)
- <sup>168</sup> Riad W, Moussa A. Pre-operative analgesia with rectal diclofenac and/or paracetamol in children undergoing inguinal hernia repair. *Anaesthesia.* 2007;62:1241-5 (niveau 2)
- <sup>169</sup> Bennie RE, Boehringer LA, McMahon S, Aller H, Dierdorf SF. Postoperative analgesia with preoperative oral ibuprofen or acetaminophen undergoing myringotomy. *Paediatr Anaesth* 1997;7:399-403 (niveau 1)
- <sup>170</sup> Tay CL, Tan S. Diclofenac or paracétamol for analgesia in paediatric myringotomy outpatients. *Anaesth Intensive care* 2002;30:55-9 (niveau 4)
- <sup>171</sup> Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracétamol with and without codeine in acute pain : a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70:193-201 (niveau 1)
- <sup>172</sup> McEwan A, Sigston PE, Andrews KA, Hack HA, Jenkins AMC, May L, Llewelyn N, Mackersie A. A comparison of rectal and intramuscular codeine phosphate in children following neurosurgery. *Pediatr Anesth* 2000;10:189-93 (niveau 4)
- <sup>173</sup> Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001;86:413-21 (niveau 4)
- <sup>174</sup> Magnani B, Evans R. Codeine intoxication in the neonate. *Pediatrics* 1999;104 :75 (niveau 4)
- <sup>175</sup> Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:23-6 (niveau 2)
- <sup>176</sup> Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth* 2002;89 :839-45 (niveau 2)
- <sup>177</sup> Kirchheimer J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmöller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007;7:257-65 (niveau 1)
- <sup>178</sup> Madadaki C, Laffon M, Lesage V, Blond MH, Lescanne E, Mercier C. Evaluation du confort postopératoire après amygdaléctomie en ambulatoire chez l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21:767-74
- <sup>179</sup> Moir MS, Bair E, Shinnick P, Messner A. Acetaminophen versus acetaminophen with codeine after pediatric tonsillectomy. *Laryngoscope* 2000;110:1824-7 (niveau 2)
- <sup>180</sup> Clark E, Plint AC, Correll R. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007;119 :460-7 (niveau 1)



- 
- <sup>181</sup> Jaillon P, Gardin ME, Lecocq B, Richard MO, Meignan S, Blondel Y, Grippat JC, Bergnieres J, Vergnoux O. Pharmacokinetics of nalbuphine in infants, young healthy volunteers, and elderly patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:226-33 (niveau 1)
- <sup>182</sup> Habre W, McLeod B. Analgesic and respiratory effect of nalbuphine and pethidine for adenotonsillectomy in children with obstructive sleep disorder. *Anaesthesia* 1997;52:11101-6 (niveau 2)
- <sup>183</sup> Bessard G, Alibeu JP, Cartal M, Nicolle E, Serre-Debeauvais F, Devillier P. Pharmacokinetics of intrarectal nalbuphine in children undergoing general anaesthesia. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11:133-7 (niveau 1)
- <sup>184</sup> Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:41-7 (niveau 1)
- <sup>185</sup> Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years--a pilot study. *Anesth Prog* 2002;49:109-12 (niveau 2)
- <sup>186</sup> Engelhardt T, Steel E, Johnston G, Veitch DY. Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Paediatr Anaesth* 2003;13:249-52 (niveau 2)
- <sup>187</sup> Zwaveling J, Bubbers S, van Meurs HJ, Schoemaker RC, Ruijs-Dudok I, Vermeij P, Burggraaf J. Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth* 2004;93:224-7 (niveau 2)
- <sup>188</sup> Ozkose Z, Akcabay M, Kemaloglu YK, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at induction of anesthesia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53:207-14 (niveau 4)
- <sup>189</sup> Pendeville PE, Von Montigny S, Dort JP, Veyckemans F. Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:576-82 (niveau 1)
- <sup>190</sup> Chew ST, Ip-Yam PC, Kong CF. Recovery following tonsillectomy a comparison between tramadol and morphine for analgesia. *Singapore Med J* 2003;44 :296-8 (niveau 2)
- <sup>191</sup> van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:186-94 (niveau 2)
- <sup>192</sup> Viitanen H, Annala P. Analgesic efficacy of tramadol 2 mg kg<sup>-1</sup> for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth* 2001;86:572-5 (niveau 2)
- <sup>193</sup> Chiaretti A, Viola L, Petrini D, Piastra M, Savioli A. Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Child's nervous system* 2000;16:93-100 (niveau 3)
- <sup>194</sup> Garrido MJ, Habre W, Rombout F, Troconiz IF. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. *Pharm Res* 2006;23:2014-23 (niveau 3)
- <sup>195</sup> Allegaert K, Anderson BJ, Verbesselt R, Debeer A, de Hoon, Devlieger H, Van Den Anker JN, Tibboel D. Tramadol disposition in the very young : an attempt to assess in vivo cytochrome P450 2D6 activity. *Br J Anaesth* 2005;95:231-9 (niveau 2)
- <sup>196</sup> Chu YC, Lin SM, Hsieh YC, Chan KH, Tsou MY. Intraoperative administration of tramadol for postoperative nurse-controlled analgesia resulted in earlier awakening and less sedation than morphine in children after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:1668-73 (niveau 2)

- 
- <sup>197</sup> Ozalevli M, Unlugenc H, Gunes Y, Ozcengiz D. Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatr Anesth* 2005;15:979-84 (niveau 1)
- <sup>198</sup> Finkel JC, rose JB, Schmitz ML, Birmingham PK, Ulma GA, Gunter JB, Cnaan A, Cote CJ, Medve RA, Schreiner MS. An evaluation of the efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of postsurgical pain in children. *Anesth Analg* 2002; 94: 1469-73 (niveau 2)
- <sup>199</sup> Roelofse JA, Payne KA. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(7):441-7
- <sup>200</sup> [My paper]Payne KA, Roelofse JA, Shiptonn EA. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years—a pilot study. *Anesth Prog* 1999;49 (4):109-12
- <sup>201</sup> Courtney MJ, Cabraal D. Tramadol versus diclofenac for post-tonsillectomy analgesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:385-8 (niveau 4)
- <sup>202</sup> Olkkola KT, Leijala MA, Maunuksela EL. Paediatric ventilatory effects of morphine and buprenorphine revisited. *Paediatr Anaesth* 1995;5:303-5 (niveau 2)
- <sup>203</sup> Hamunen K, Olkkola KT, Maunuksela EL. Comparison of the ventilatory effects of morphine and buprenorphine in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:449-53 (niveau 2)
- <sup>204</sup> Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 1: pharmacokinetics. *Pediatr Anaesth* 1997;7:5-11
- <sup>205</sup> Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anaesth Analg* 1998;86:958-63 (niveau 3)
- <sup>206</sup> Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D, Holford NHG. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants, and young children. *Br J Anaesth* 2004; 92:208-17 (niveau 1)
- <sup>207</sup> Peters JW, Schouw R, Anand KJ, van Dijk M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* 2005;114:444-54 (niveau 3)
- <sup>208</sup> Monitto CL, Greenberg RS, Kostbyerly S, et al. The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg* 2000;91:573-9 (niveau 4).
- <sup>209</sup> Doyle E, Harper I, Morton NS. Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth* 1993;71:818-22 (niveau 2).
- <sup>210</sup> Doyle E, Robinson D, Morton NS. Comparison of patient-controlled analgesia with and without a background infusion after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth* 1993;71:670-3 (niveau 2)
- <sup>211</sup> McNeely JK, Treradue NC. Comparison of patient-controlled analgesia with and without nighttime morphine infusion following lower extremity surgery in children. *J Pain symptom Manag* 1997;13:268-73 (niveau 2)
- <sup>212</sup> Peters JW, Bandell H, I, Huijjer Abu-Saad H. Patient controlled analgesia in children and adolescents: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 1999;9:235-41. (niveau 2)
- <sup>213</sup> van Dijk M, Nancy J. Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, Hans M. Koot HM, Tibboel D, Jan Passchier, de Boer JB. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0–3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2002;98:305-13 (niveau 2)

- 
- <sup>214</sup> Bouwmeester NJ, van der Anker JN, Hop WCJ, anand KJS, Tibboel D. Age and therapy-related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants. *Br J Anaesth* 2003;90:642-52 (niveau 1)
- <sup>215</sup> Wolf AR, Lawson RA, Fisher S. Ventilatory arrest after a fluid challenge in a neonate receiving s.c. morphine. *Br J Anaesth* 1995;75:787-9 (niveau 4)
- <sup>216</sup> Engelhardt T, Crawford M. Sublingual morphine may be a suitable alternative for pain control in children in the postoperative period. *Paediatr Anaesth* 2001;11:81-3 (niveau 4)
- <sup>217</sup> Duckett JW, Cangiano T, cubina M, Howe C, Cohen D. Intravesical morphine analgesia after bladder surgery. *J Urol* 1997;157:1407-9 (niveau 4)
- <sup>218</sup> El-Ghneimi A, Deffarges C, Hankard R, Jean-Eudes F, Aigrain Y, Jacqz-Aigrain E. Intravesical morphine analgesia is not effective after bladder surgery in children: results of a randomised double-blind study. *J Urol* 2002;168: 694-7 (niveau 1)
- <sup>219</sup> Esmail Z, Montgomery C, Courtrn c, Hamilton D, Kestle J. Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 1999;9:321-7 (niveau 4)
- <sup>220</sup> Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S, Jackson EV Jr, McGready J, Kost-Byerly S, Kozlowski L, Rothman SK, Yaster M. The effects of a small dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia : a double-blind, prospective, randomised, controlled study. *Anesth Analg* 2005;100:953-8 (niveau 1)
- <sup>221</sup> Nakatsuka N, Minogue SC, Lim J, Montgomery CJ, Court CA, Malherbe S, Csanyi-Fritz Y, Kearney RA, Phillips L, Reid K, Kingsley J, Ansermino JM. Intravenous nalbuphine 50 microg x kg(-1) is ineffective for opioid-induced pruritus in pediatrics. *Can J Anaesth.* 2006 ;53:1103-10
- <sup>222</sup> Munro FJ, Fisher S, Dickson U, Morton N. The addition of antiemetics to the morphine solution in patient controlled analgesia syringes by children after an appendectomy does not reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Paediatr Anaesth* 2002;12:600-3
- <sup>223</sup> Habre W, Wilson D, Johnson CM. Extrapyramidal side-effects from droperidol mixed with morphine for patient-controlled analgesia in two children. *Paediatr Anaesth* 1999;9:362-4 (niveau 4)
- <sup>224</sup> Lynn AM, Nespeca MK, Bratton SL, Shen DD. Intravenous morphine in postoperative infants:intermittent bolus dosing versus targeted continuous infusions. *Pain* 2000;88:89-95 (niveau 3)
- <sup>225</sup> Brown KA, Laferrière A, Moss IR. Recurrent hypoxemia in young children with obstructive sleep apnea is associated with reduced opioid. *Anesthesiology* 2004;100:806-10 (niveau 2)
- <sup>226</sup> Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-opératiive ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1405-28 (niveau 1)
- <sup>227</sup> Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95 (niveau 1)
- <sup>228</sup> Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA, Farouk S, Khattab A. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:604-9 (niveau 2)
- <sup>229</sup> O'Flaherty JE, Lin CX. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children? *Pediatric Anaesthesia* 2003;13:413-21 (niveau 2)
- <sup>230</sup> Conceicao MJ, Bruggeman DA, Carneiro Leao C. Efficacy of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain on tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth* 2006;16:962-7. (niveau 2)

- 
- <sup>231</sup> Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2001;11:333-6 (niveau 2)
- <sup>232</sup> Marcus RJ, Victoria BA, Rushman SC, Thompson JP. Comparison of ketamine and morphine for analgesia after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2000;84:739-42 (niveau 4)
- <sup>233</sup> Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy. *Pediatric Anesthesia* 2003;13:422-426 (niveau 2)
- <sup>234</sup> Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schuttler J, Hering W. Intraoperative low-dose ketamine S-Ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Pediatric Anesth* 2005;15:484-490 (niveau 2)
- <sup>235</sup> Anesthésie pour amygdalectomie chez l'enfant. Conférence d'experts SFAR/ADARPEF/CARORL Texte court - Octobre 2006
- <sup>236</sup> Kokki H, Nikanne E, Aho M, Virtaniemi J. Pain intensity after laseruvulopalatoplasty and tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:273-9 (niveau 3)
- <sup>237</sup> Lavy JA. Post-tonsillectomy pain: the difference between younger and older patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;42:11-5 (niveau 4)
- <sup>238</sup> Hamers JP, Abu-Saad HH. Children's pain at home following (adeno) tonsillectomy. *Eur J Pain* 2002;6:213-9 (niveau 2)
- <sup>239</sup> Sutters KA, Miaskowski C, Holdridge-Zeuner D, Waite S, Paul SM, Savedra MC. A randomized clinical trial of the effectiveness of a scheduled oral analgesic dosing regimen for the management of postoperative pain in children following tonsillectomy. *Pain* 2004;110:49-55 (niveau 2)
- <sup>240</sup> Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999;91:442-7 (niveau 2)
- <sup>241</sup> Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-26 (niveau 1)
- <sup>242</sup> Hiller A, Silvanto M, Savolainen S, Tarkkila P. Propacetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1185-9 (niveau 1)
- <sup>243</sup> Romsing J, Hertel S, Harder A, Rasmussen M. Examination of acetaminophen for outpatient management of postoperative pain in children. *Paediatr Anaesth.* 1998;8:235-9 (niveau 2)
- <sup>244</sup> Anderson BJ, Woollard GA, Holford NHG. Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:559-69 (niveau 1)
- <sup>245</sup> Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, Wittkugel EP, Patankar SS, Matar MM, et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg.* 1995;81:1136-41 (niveau 1)
- <sup>246</sup> Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ, Ohlms LA, Jones DT, McGill TJ. A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and bleeding. *Anesth Analg.* 1995;80:226-9 (niveau 2)
- <sup>247</sup> Tarkkila P, Saarnivaara L. Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? *Br J Anaesth* 1999;82:56-60 (niveau 1)

- 
- <sup>248</sup> Sutherland CJ, Montgomery JE, Kestin IG. A comparison of intramuscular tenoxicam with intramuscular morphine for pain relief following tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:321-4 (niveau 2)
- <sup>249</sup> Salonen A, Kokki H, Nuutinen J. The effect of ketoprofen on recovery after tonsillectomy in children: a 3-week follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;6:143-50 (niveau 4)
- <sup>250</sup> Salonen A, Kokki H, Tuovinen K. I.v. ketoprofen for analgesia after tonsillectomy: comparison of pre- and post-operative administration. *Br J Anaesth.* 2001;86:377-81 (niveau 1)
- <sup>251</sup> Kokki H, Salonen A. Comparison of pre- and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth* 2002;12:162-7 (niveau 1)
- <sup>252</sup> Eustace N, O'hare B. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Paediatr Anaesth* 2007;17:464-9 (niveau 4)
- <sup>253</sup> Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;96:68-77 (niveau 1)
- <sup>254</sup> Krishna S, Hughes LF, Lin SY. Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1086-9 (niveau 1)
- <sup>255</sup> Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003;98:1497-502 (niveau 1)
- <sup>256</sup> Dsida R, Cote CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and hemorrhage following tonsillectomy : do we have the data? *Anesthesiology* 2004;100:749-51
- <sup>257</sup> Cardwell M, Siviter G, Smith A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003591 (niveau 1)
- <sup>258</sup> Sheeran PW, Rose JB, Fazi LM, Chiavacci R, McCormick L. Rofecoxib administration to paediatric patients undergoing adenotonsillectomy. *Pediatr Anesth* 2004;14:579-83 (niveau 2)
- <sup>259</sup> Joshi W, Connelly NR, Reuben SS, Wolckenhaar M, Thakkar N. An evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003;97:35-8. (niveau 2)
- <sup>260</sup> Issioui T, Klein KW, White PF, Watcha MF, Skrivanek GD, Jones SB. Cost-efficacy of rofecoxib versus acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery. *Anesthesiology* 2002;97:931-7 (niveau 2)
- <sup>261</sup> Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002; 88:72-7 (niveau 1)
- <sup>262</sup> Madadaki C, Laffon M, Lesage V, Blond MH, Lescanne E, Mercier C. Evaluation du confort postopératoire après amygdaléctomie en ambulatoire chez l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21:767-74
- <sup>263</sup> Semple D, Russell S, Doyle E, Aldridge LM. Comparison of morphine sulphate and codeine phosphate in children undergoing adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 1999;9:135-8 (niveau 3)

- 
- <sup>264</sup> Rose JB, Cuy R, Cohen DE, Schreiner MS. Preoperative oral dextromethorphan does not reduce pain or analgesic consumption in children after adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 1999;88:749-53 (niveau 2)
- <sup>265</sup> Honig S, Murray KA. An appraisal of codeine as an analgesic: single-dose analysis. *J Clin Pharmacol* 1984;24:96-102 (niveau 2)
- <sup>266</sup> Moir MS, Bair E, Shinnick P, Messner A. Acetaminophen versus acetaminophen with codeine after pediatric tonsillectomy. *Laryngoscope*. 2000;110:1824-7 (niveau 2)
- <sup>267</sup> Krishnan A, Tolhurst-Cleaver CL, Kay B. Controlled comparison of nalbuphine and morphine for post-tonsillectomy pain. *Anaesthesia* 1985;40:1178-81 (niveau 3)
- <sup>268</sup> Habre W, McLeod B. Analgesic and respiratory effect of nalbuphine and pethidine for adenotonsillectomy in children with obstructive sleep disorder. *Anaesthesia* 1997;52:1101-6 (niveau 2)
- <sup>269</sup> Antila H, Manner T, Kuurila K, Salanterä S, Kujala R, Aantaa R. Ketoprofen and tramadol for analgesia during early recovery after tonsillectomy in children. *Pediatr Anesth* 2006;16:548-53 (niveau 1)
- <sup>270</sup> Engelhardt T, Steel E, Johnston G, Veitch DY. Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Paediatr Anaesth* 2003;13:249-52 (niveau 2)
- <sup>271</sup> Chew ST, Ip-Yam PC, Kong CF. Recovery following tonsillectomy a comparison between tramadol and morphine for analgesia. *Singapore Med J*. 2003;44:296-8 (niveau 2)
- <sup>272</sup> Ozkose Z, Akcabay M, Kemaloglu YK, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at induction of anesthesia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53:207-14 (niveau 4)
- <sup>273</sup> Pendeville PE, Von Montigny S, Dort JP, Veyckemans F. Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:576-82 (niveau 1)
- <sup>274</sup> Ozalevli M, Unlugenc H, Tuncer U, Gunes Y, Ozcengiz D. Comparison of morphine and tramadol by patient-controlled analgesia for postoperative analgesia after tonsillectomy in children. *Pediatr Anesth* 2005;15:979-84 (niveau 1)
- <sup>275</sup> van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:186-94 (niveau 2)
- <sup>276</sup> Courtney MJ, Cabraal D. Tramadol versus diclofenac for posttonsillectomy analgesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:385-8 (niveau 2)
- <sup>277</sup> Anderson BJ, Ralph CJ, Stewart AW, Barber C, Holford NH. The dose-effect relationship for morphine and vomiting after day-stay tonsillectomy in children. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:155-60 (niveau 4)
- <sup>278</sup> Brown KA, Morin I, Hickey C, Manoukian JJ, Nixon GM, Brouillette RT. Urgent adenotonsillectomy: an analysis of risk factors associated with postoperative respiratory morbidity. *Anesthesiology* 2003;99:586-95 (niveau 1)
- <sup>279</sup> Wilson K, Lakheeram I, Morielli A, Brouillette R, Brown K. Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications? *Anesthesiology* 2002;96:313-22. (niveau 2)

- 
- <sup>280</sup> Umuroglu T, Eti Z, Ciftci H, Yilmaz Gogus F. Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine and tramadol. *Paediatr Anaesth* 2004;14:568-73 (niveau 3)
- <sup>281</sup> Mukherjee K, Esuvaranathan V, Streets C, Johnson A, Carr AS. Adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine and fentanyl for peri-operative analgesia. *Anaesthesia* 2001;56:1193-7 (niveau 2)
- <sup>282</sup> Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2001;11:333-6 (niveau 2)
- <sup>283</sup> Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA, Farouk S, Khattab A. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:604-9 (niveau 2)
- <sup>284</sup> Marcus RJ, Victoria BA, Rushman SC, Thompson JP. Comparison of ketamine and morphine for analgesia after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2000;84:739-42 (niveau 4)
- <sup>285</sup> Aydin ON, Ugur B, Ozgun S, Eyigor H, Copcu O. Pain prevention with intra-operative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or tonsillectomy or adenotomy. *J Clin Anesth* 2007;19:115-9 (niveau 2)
- <sup>286</sup> Ertugrul F, Akbas M, Karsli B, Kayacan N, Bulut F, Trakya A. Pain relief for children after adenotonsillectomy. *J Int Med Res* 2006;34:648-54 (niveau 4)
- <sup>287</sup> O'Flaherty JE, Lin CX. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children? *Pediatric Anaesthesia* 2003;13:413-21 (niveau 2)
- <sup>288</sup> Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendectomy. *Pediatric Anesthesia* 2003;13:422-6 (niveau 2)
- <sup>289</sup> Van Elstraete AC, Lebrun T, Sandefo I, Polin B. Ketamine does not decrease postoperative pain after remifentanyl-based anaesthesia for tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:756-60 (niveau 1)
- <sup>290</sup> Tom LW, Templeton JJ, Thompson ME, Marsh RR. Dexamethasone in adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;37:115-20 (niveau 2)
- <sup>291</sup> April MM, Callan ND, Nowak DM, Hausdorff MA. The effect of intravenous dexamethasone in pediatric adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:117-20 (niveau 2)
- <sup>292</sup> Elhakim M, Ali NM, Rashed I, Riad MK, Refat M. Dexamethasone reduces postoperative vomiting and pain after pediatric tonsillectomy. *Can J Anaesth.* 2003;50:392-7. (niveau 1)
- <sup>293</sup> Pappas AL, Sukhani R, Hotaling AJ, Mikat-Stevens M, Javorski JJ, Donzelli J. The effect of preoperative dexamethasone on the immediate and delayed postoperative morbidity in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 1998;87:57-61. (niveau 1)
- <sup>294</sup> Kaan MN, Odabasi O, Gezer E, Daldal A. The effect of preoperative dexamethasone on early oral intake, vomiting and pain after tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:73-9 (niveau 2)
- <sup>295</sup> Kaygusuz I, Susaman N. The effects of dexamethasone, bupivacaine and topical lidocaine spray on pain after tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:737-42 (niveau 4)
- <sup>296</sup> Goldman AC, Govindaraj S, Rosenfeld RM. A meta-analysis of dexamethasone use with tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:682-6 (niveau 2)

- 
- <sup>297</sup> Steward D, Welge J, Myer C. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *The Cochrane Library* 2005 (niveau 1)
- <sup>298</sup> Kim MA, Coté CJ, Cristoloveanu C, Roth AG, Vornov P, Jennings MA, Maddalozzo JP, Sullivan C. There is no dose-escalation response to dexamethasone (0.0625 – 1 mg/kg) in pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy patients for preventing vomiting, reducing pain, shortening time to first liquid intake, or the incidence of voice change. *Anesth Analg* 2007;104:1052-8. (niveau 2)
- <sup>299</sup> Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, Dumont L, Landis BN, Giger R, Dulguerov P, Desmeules J, Tramèr MR. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008 10;300:2621-30.
- <sup>300</sup> Ginstrom R, Silvola J, Saarnivaara L. Local bupivacaine-epinephrine infiltration combined with general anesthesia for adult tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 2005;125:972-5 (niveau 4)
- <sup>301</sup> Somdas MA, Senturk M, Ketenci I, Erkorkmaz U, Unlu Y. Efficacy of bupivacaine for post-tonsillectomy pain: a study with the intra-individual design. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:1391-5 (niveau 4)
- <sup>302</sup> Podder S, Wig J, Malhotra SK, Sharma S. Effect of pre-emptive analgesia on self-reported and biological measures of pain after tonsillectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:319-24 (niveau 2)
- <sup>303</sup> Stuart JC, MacGregor FB, Cairns CS, Chandrachud HR. Peritonsillar infiltration with bupivacaine for paediatric tonsillectomy. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:679-82 (niveau 4)
- <sup>304</sup> Ozmen S, Tuz M, Eroglu F, Uygur K, Dogru H. The efficacy of peritonsillar lidocaine infiltration for postoperative pain relief in the immediate postoperative period after pediatric adenotonsillectomy. *Pain Clin* 2002;13:339-42 (niveau 2)
- <sup>305</sup> Naja MZ, El-Rajab M, Kabalan W, Ziade MF, Al-Tannir MA. Pre-incisional infiltration for pediatric tonsillectomy: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2005;69:1333-41 (niveau 1)
- <sup>306</sup> Unal Y, Pampal K, Korkmaz S, Arslan M, Zengin A, Kurtipek O. Comparison of bupivacaine and ropivacaine on postoperative pain after tonsillectomy in paediatric patients. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2007;71:83-7 (niveau 1)
- <sup>307</sup> Mozafarinia K, Amizadeh M. Evaluation of local injection of 0,5% bupivacaine + 1/200 000 epinephrine for post tonsillectomy pain reduction? *Am J Pharmacol toxicol* 2007;2:26-9 (niveau 4)
- <sup>308</sup> Kedek A, Derbent A, Uyar M, Bilgen C, Uyar M, Kirazli T, Certug A. Pre-emptive effects of ibuprofen syrup and lidocaine infiltration on post-operative analgesia in children undergoing adenotonsillectomy. *J Int Med Res* 2005;33:188-95 (niveau 2)
- <sup>309</sup> Giannoni C, White S, Kayser Enneking F, Timothy Morey T. Ropivacaine With or Without Clonidine Improves Pediatric Tonsillectomy Pain. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:1265-70
- <sup>310</sup> Park AH, Pappas AL, Fluder E, Creech S, Lugo RA, Hotaling A. Effect of perioperative administration of ropivacaine with epinephrine on postoperative pediatric adenotonsillectomy recovery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:459-64 (niveau 1)
- <sup>311</sup> Weksler N, Nash M, Rozentsveig V, Schwartz JA, Schily M, Gurman GM. Vocal cord paralysis as a consequence of peritonsillar infiltration with bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1042-4. (niveau 4)
- <sup>312</sup> Bean-Lijewski JD. Glossopharyngeal nerve block for pain relief after pediatric tonsillectomy: retrospective analysis and two cases of life-threatening upper airway obstruction from an interrupted trial. *Anesth Analg* 1997;84:1232-8 (niveau 5)



- 
- <sup>313</sup> Alsarraf R, Sie KC. Brain stem stroke associated with bupivacaine injection for adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:572-3 (niveau 5)
- <sup>314</sup> Fradis M, Goldsher M, David JB, Podoshin L. Life-threatening deep cervical abscess after infiltration of the tonsillar bed for tonsillectomy. *Ear Nose Throat J* 1998;77:418-21 (niveau 5)
- <sup>315</sup> Neri G, Baffa C, Vitullo F, Di Mascio R, Ballone E. Single-blind evaluation of post-tonsillectomy pain treatment with an eutectic mixture of local anesthetics. *Eur J Inflammation* 2006;4:181-9 (niveau 1)
- <sup>316</sup> Kadar AA, Obaid MA. Effect on postoperative pain after local application of bupivacaine in the tonsillar fossa; a prospective single blind controlled trial. *J Pak Med Assoc* 2003;53(9):422-6
- <sup>317</sup> Oghan F, Harputluoglu U, Guclu E, Kocaman B, Ozturk O. Does topical ropivacaine reduce the post-tonsillectomy morbidity in pediatric patients? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 72:361-5 (niveau 2)
- <sup>318</sup> Chacra ZA, Manoukian JJ, Al-Qahtani K, Al-Eisa M, Balyse R, Hagr A, Tewfik TL, Schloss MD. Hydrogen peroxide mouth rinse: an analgesic post-tonsillectomy. *J Otolaryngol* 2005;34:178-82 (niveau 2)
- <sup>319</sup> Erhan OL, Goksu H, Alpay C, Besta A. Ketamine in post-tonsillectomy pain. *Int J Ped Otolaryngol* 2007;71:735-9 (niveau 2)
- <sup>320</sup> Dal D, Celebi N, Elvan EG, Celiker V, Aypar U. The efficacy of intravenous or peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Ped Anesth* 2007;17:263-9 (niveau 1)
- <sup>321</sup> Kerekhanjanarong V, Tang-on N, Supiyaphun P, Sastarasadhit V. Tonsillar fossa steroid injection for reduction of the post-tonsillectomy pain. *J Med Assoc Thai* 2004;84:S391-5 (niveau 4)
- <sup>322</sup> Knutsson J, Tibbelin A, Von Unge M. Adjuvant local anaesthetics in the pharyngeal space in day-case adenoidectomy: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 2006;126:51-5 (niveau 1)
- <sup>323</sup> Bhananker SM, Azavedo L, MacCormick, Splinter W. Topical lidocaine and oral acetaminophen provide similar analgesia for myringotomy and tube placement in children. *Can J Anaesth* 2006;53:1111-6 (niveau 1).
- <sup>324</sup> Coulthard P, Rolfe S, Macki IC, Gazal G, Morton M, Jackson-Leech. Intraoperative local anaesthesia for paediatric postoperative oral surgery pain- a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 ;35 :1114-19 (niveau 2)
- <sup>325</sup> Jonnavithula N, Durga P, Kulkarni DK, Ramachandran G. Bilateral intre-oral, infra-orbital nerve block for postoperative analgesia following cleft lip repair in paediatric patients : comparison of bupivacaine vs bupivacaine-pethidine combination. *Anaesthesia* 2007;62:581-5 (niveau 2)
- <sup>326</sup> Rajamani A, Kamat V, Rajavl VP, Murthy J, Hussain SA. A comparison of bilateral infraorbital nerve block with intravenous fentanyl for analgesia following cleft lip repair in children. *Pediatr Anesth* 2007;17:133-9 (niveau 4)
- <sup>327</sup> Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Takao Y, Maekawa N, Obara H. Diclofenac and flurbiprofen with or without clonidine for postoperative analgesia in children undergoing elective ophtalmological surgery. *Paediatr Anaesth* 2000;10 :645-51 (niveau 4)
- <sup>328</sup> Kokki H, Purhonen S, Terasvirta M, Ylonen P. Ketoprofen for add-on pain treatment to paracetamol after strabismus surgery in children. *Clin Drug Invest* 2004;24:237-44 (niveau 1)

- 
- <sup>329</sup> Wennström B, Reinsfelt B. Rectally administered diclofenac (Voltaren) reduces vomiting compared with opioid (morphine) after strabismus surgery in children. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 2002;46(4):430-4
- <sup>330</sup> Sheard RM, Mehta JS, Barry JS, Bunce C, Adams GGW. Subtenons lidocaine injection for the postoperative pain relief after strabismus surgery in children : a prospective randomized controlled trial *J AAPOS* 2004;8:314-7 (niveau 1)
- <sup>331</sup> Naja ZM, Raf M, El Rajab, M, Ziade FM, Al Tannir MA, Lonnqvist PA. Nerve stimulator-guided paravertebral blockade combined with sevoflurane sedation versus general anesthesia with systemic analgesia for posthernioraphy pain relief in children. *Anesthesiology* 2005;103:600-5 (niveau 1)
- <sup>332</sup> Khosravi MB, Khezri S, Azemati S. Tramadol for pain relief in children undergoing herniotomy : a comparison with ilioinguinal and iliohypogastric blocks. *Pediatr Anesth* 2006;16:54-8. (niveau 2)
- <sup>333</sup> Lim SL, Agnes NG, Tan GM. Ilioinguinal and iliohypogastric nerve block revisited : single shot versus double shot technique for hernia repair in children. *Paediatr Anaesth* 2002;12:255-60 (niveau 1)
- <sup>334</sup> Machotta A, Risse A, Bercker S, Streich R, Pappert D. Comparison between instillation of bupivacaine versus caudal analgesia for postoperative analgesia following inguinal herniotomy in children. *Paediatric anaesthesia* 2003;13:397-402 (niveau 2)
- <sup>335</sup> Matsota P, Papageorgiou-Brousta M, Kostopanagiotou G. Wound infiltration with levobupivacaine : an alternative method of postoperative pain after inguinal hernioraphy in children. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:270-4
- <sup>336</sup> Sakellaris G, Petrakis I, Makatounaki K, Arbiros I, Karkavitsas N, Charissis G. Effect of ropivacaine infiltration on cortisol and prolactin responses to postoperative pain after inguinal hernioraphy in children. *J Pediatr Surg* 2004;39:1400-3 (niveau 2)
- <sup>337</sup> Shandling B, Steward DJ. Regional analgesia for postoperative pain in pediatric outpatient surgery. *J Pediatr Surg* 1980;15:477-80 (niveau 4)
- <sup>338</sup> Dalens B, Ecoffey C, Joly A, Giaufré E, Gustafsson U, Huledal G, Larsson LE. Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine following ilio-inguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Paediatr Anaesth* 2001;11:415-20 (niveau 2)
- <sup>339</sup> Ho D, Keneally JP. Analgesia following paediatric day-surgical orchidopexy and herniotomy. *Paediatr Anaesth* 2000;10:627-31 (niveau 4)
- <sup>340</sup> Cyna AM, Jha S, Parson JE. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003, Issue 2, Art.CD 003005 (niveau 1)
- <sup>341</sup> Mak MY, Philip AE, Cho SC, Chan JT. Postoperative analgesia in children day surgery circumcision : comparison of three methods. *Ann Coll surg* 2001;5:146-50 (niveau 2)
- <sup>342</sup> Weksler N, Atias I, Klein M, Rosenztsveig V, Ovadia L, Gurman GM. Is penile block better than caudal epidural block for postcircumcision analgesia. *J Anesth* 2005;19:36-9 (niveau 1)
- <sup>343</sup> Choi WY, Irwin MG, Hui TWC, Fanzca BS, Lim HH, Chan KL. EMLA Cream versus dorsal penile nerve block for postcircumcision analgesia in children. *Anesth Analg* 2003;96:396-9 (niveau 2)
- <sup>344</sup> Naja Z, Ziade F, Al-tannir M, Abi Mansour RM, El-Rajab MA. Addition of clonidine and fentanyl : comparison between three different regional anesthetic techniques in circumcision. *Pediatr Anesth* 2005;15:964-70 (niveau 1)

- 
- <sup>345</sup> Sara CA, Lowry CJ. A complication of circumcision and dorsal nerve block of the penis. *Anaesth Intensive Care* 1984;13:79-85
- <sup>346</sup> Burke D, Joypaul V, Thomson MF. Circumcision supplemented by dorsal penile nerve block with 0.75% ropivacaine: a complication. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:424. (niveau 4)
- <sup>347</sup> Bogaerts GA, Trouet D, Bernaerts J, Luysman P, Evers G, Wille M. Additional to caudal bupivacaine preemptive oral ibuprofen does not improve postoperative pain, nausea or vomitin, and resumption of normal activities in children after ambulatory pediatric urologic surgery. *J Pediatr Surg* 2005;1:61-8 (niveau 2)
- <sup>348</sup> Tripi PA, Palmer JS, Tjomas S, Elder JS. Clonidine increases duration of bupivacaine caudal analgesia for ureteroneocystostomy: a double-blind prospective trial. *J Urol* 2005;174:1081-3
- <sup>349</sup> Merguerian PA, Sutters KA, Tang SE, Kaji D, Chang B. Efficacy of continuous epidural analgesia versus single dose caudal analgesia in children after intravesical ureteroneocystostomy. *J Urology* 2004;172:1621-5 (niveau 2)
- <sup>350</sup> Duckett JW, Cangiano T, cubina M, Howe C, Cohen D. Intravesical morphine analgesia after bladder surgery. *J Urol* 1997;157:1407-9 (niveau 4)
- <sup>351</sup> El-Ghneimi A, Deffarges C, Hankard R, Jean-Eudes F, Aigrain Y, Jacqz-Aigrain E. Intravesical morphine analgesia is not effective after bladder surgery in children: results of a randomised double-blind study. *J Urol* 2002;168:694-7 (niveau 1)
- <sup>352</sup> Chauchan RD, Idom CB, Noe HN. Safety of ketorolac in the pediatric population after ureteroneocystostomy. *J Urol* 2001;165:1873-5 (niveau 4)
- <sup>353</sup> Courrèges P, Poddevin F, Lecoutre D. Para-umbilical block: a new concept for regional anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth.* 1997;7:211-4 (niveau 4)
- <sup>354</sup> Courrèges P, Poddevin F, Lecoutre D. Pylorotomie extra-muqueuse pas voie ombilicale sous anesthésie générale et bloc para-ombilical : évaluation de l'analgésie per et postopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17:296-300 (niveau 2)
- <sup>355</sup> Isaac LA, McEwen J, Hayes JA, Crawford MW. A pilot Study of the rectus sheath block for pain control after umbilical hernia repair. *Paediatr Anaesth* 2006;16:406-9 (niveau 3)
- <sup>356</sup> Jensen SI, andersen M, Nielsen J, Qvist N. Incisional local anaesthesia versus placebo for pain relief after appendectomy in children – a double-blinded controlled randomised trial. *Eur J Ped Surg* 2004;14:410-3
- <sup>357</sup> Courreges P, Peron M, Poddevin F, Lecoutre D, Bayart R. Value of ilio-hypogastric block in appendectomy in children. *Cah Anesthesiol* 1996;44:293-6
- <sup>358</sup> Borkar J, Dave N. Analgesic efficacy of caudal block versus diclofenac suppository and local anesthetic infiltration following pediatric laparoscopy, *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2005;15:415-8 (niveau 4)
- <sup>359</sup> Hammer GB, Ramamoorthy C, Williams GD, Boltz G, Kamra K, Drover R. Postoperative analgesia after spinal blockade in infants and children undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1283-8 (niveau 1)
- <sup>360</sup> Leyvi G, Taylor DG, Reith E, Stock A, Crooke G, Wasnik JD. Caudal anesthesia in pediatric cardiac surgery : does it affect outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:734-8 (niveau 4)

- 
- <sup>361</sup> Dilley AV, Cloyd H, Glass NL, Brown MF, Milewicz AL, Bloss RS. Pain management after minimally invasive pectus excavatum repair. *Pediatr endosurgery Innovative Techniques* 2001;5:163-7 (niveau 4)
- <sup>362</sup> Matsota P, Livanios S, Marinopoulou E. Intercostal nerve block with bupivacaine for post-thoracotomy pain relief in children. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:219-22 (niveau 4)
- <sup>363</sup> Butkovic D, Kralik S, Matolik M, Kralikk M, Toljan S, Radesic L. Postoperative analgesia with intravenous fentanyl PCA vs epidural block after thoracoscopic pectus excavatum repair in children. *B J Anaesth* 2007;98:677-81 (niveau 2)
- <sup>364</sup> Ganesh A, Rose JB, Wells L, Ganley T, Gurnaney H, Maxwell LG, DiMaggio T, Milovcich K, Scollon M, Feldman JM, Cucchiario G. Continuous peripheral nerve blockade for inpatient and outpatient postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 2007;105:1234-42
- <sup>365</sup> Pande R, Pande M, Bhadani U, Pandey CK, Bhattacharya A. Supraclavicular brachial plexus block as a sole anaesthetic technique in children: an analysis of 200 cases. *Anaesthesia* 2000;55:798-802 (niveau 3)
- <sup>366</sup> Dalens B, Vanneuville G, Tanguy A. A new parasclère approach to the brachial plexus in children : comparison with the supraclavicular approach. *Anesth Analg* 1987;66:1264-71 (niveau 2)
- <sup>367</sup> Tobias JD. Brachial plexus anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2001;11:265-75
- <sup>368</sup> Dadure C, Pirat P, Raux O, Troncin R, Rochette A, Ricard C. Perioperative continuous peripheral nerve blocks with disposable infusion pumps in children: a prospective descriptive study. *Anesth Analg* 2003;97:687-90
- <sup>369</sup> Dadure C, Acosta C, Capdevila X. Double continuous peripheral nerve block after complex orthopedic surgery in children. *Anesth Analg* 2004;98:1653-5
- <sup>370</sup> Diwan R, Vas L, Shah T, Raghavendran S, Ponde V. Continuous axillary block for upper limb surgery in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Paediatr Anaesth* 2001;11:603-6
- <sup>371</sup> Fleischmann E, Marhofer P, Greher M, Walti B, Sitzwohl C, Kapral S. Brachial plexus anaesthesia in children: lateral infraclavicular vs axillary approach. *Paediatr Anaesth* 2003;13:103-8 (niveau 2)
- <sup>372</sup> Inberg P, Kassila M, Vilkki S, Tarkkila P, Neuvonen P. Anaesthesia for microvascular surgery in children. A combination of general anaesthesia and axillary plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:518-22 (niveau 2)
- <sup>373</sup> Sciard D, Matuszczak M, Gebhard R, Greger J, Al-Samsam T, Chelly JE. Continuous posterior lumbar plexus block for acute postoperative pain control in young children. *Anesthesiology* 2001;95:1521-3 (niveau 4)
- <sup>374</sup> Dadure C, Raux O, Troncin R, Rochette A, Capdevila X. Continuous infraclavicular brachial plexus block for acute pain management in children. *Anesth Analg* 2003;97:691-3 (niveau 4)
- <sup>375</sup> Dalens B, Tanguy A, Vanneuville G. Lumbar plexus block in children : a comparison of two procedures in 50 patients. *Anesth Analg* 1988;76:750-8 (niveau 2)
- <sup>376</sup> Johnson CM. Continuous femoral nerve blockade for analgesia in children with femoral fractures. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:281-3
- <sup>377</sup> Paut O, Sallabery M, Schreiber-Deturmeny E. Continuous fascia iliaca compartment block in children: a prospective evaluation of plasma bupivacaine concentrations, pain scores, and side effects. *Anesth Analg* 2001;92:1159-63 (niveau 2)

- 
- <sup>378</sup> Tobias JD. Continuous femoral nerve block to provide analgesia following femur fracture in a paediatric ICU population. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:516-8 (niveau 4)
- <sup>379</sup> Wathen JE, Gao D, Merritt G, Georgopoulos G, Battan FK. A randomized controlled trial comparing a fascia iliaca compartment nerve block to a traditional systemic analgesic for femur fractures in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007;50:162-71 (niveau 3)
- <sup>380</sup> Duflo F, Sautou-Miranda V, Pouyau A. Efficacy and plasma levels of ropivacaine for children: controlled regional analgesia following lower limb surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:250-4 (niveau 1)
- <sup>381</sup> Duflo F, Quamouss Y, Rémond C, Pouyau A, Heilporn A, Taylor P, Paturel B, Combet S, Boselli E, Chotel F, Bérard J, Chassard D. Patient-controlled regional analgesia is effective in children :a preliminary report. *Can J Anesth* 2004;51:928-30 (niveau 2)
- <sup>382</sup> Tran MK, Ganley TJ, Wells L, Ganesh A, Minger KM, Cucchiaro G. Intra-articular bupivacaine-clonidine-morphine versus femoral sciatic nerve block in pediatric patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesth Analg* 2005;101:1304-10 (niveau 1)
- <sup>383</sup> Dadure C, Bringuier S, Nicolas F, et al. Continuous epidural block versus continuous popliteal nerve block for postoperative pain relief after major pediatric surgery in children: a prospective, comparative randomized study. *Anesth Analg* 2006;102:744-9 (niveau 1)
- <sup>384</sup> Vas L. Continuous sciatic block for leg and foot surgery in 160 children. *Paediatr Anaesth* 2005;15:971-8 (niveau 3)
- <sup>385</sup> Gall O, Aubineau JV, Bernière J, Desjeux L. Analgesia effect of low dose intrathecal morphine after spinal fusion in children. *Anesthesiology* 2001;94:447-52 (niveau 1)
- <sup>386</sup> Saudan S, Habre W, Ceroni D, Meyer PA, Greenberg RS, Kaelin A, von Ungern-Sternberg BS. Safety and efficacy of patient controlled epidural analgesia following pediatric spinal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2008;18:132-9 (niveau 2)
- <sup>387</sup> Kankkunen P, Vehvilainen-Julkunen K, Pietila AM, Kokki H, Halonen P. Parents' perceptions and use of analgesics at home after children's day surgery. *Paediatr Anaesth* 2003;13:132-40
- <sup>388</sup> Mercan A, Sayin MM, Saydam S, Ozmer S, Tiryaki T. When to add supplemental rectal paracetamol for postoperative analgesia with caudal bupivacaine in children ? A prospective, double-blind, randomized study. *Pediatr Anesth* 2004;17:547-51 (niveau 2)
- <sup>389</sup> Schrock CR, Jones MB. The dose of caudal epidural analgesia and duration of postoperative analgesia. *Paediatr Anaesth* 2003;13:403-8 (niveau 1)
- <sup>390</sup> Recommandations pour la pratique clinique (ANAES). Evaluation et stratégie de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Mars 2000
- <sup>391</sup> Royal College of Nursing. Restraining, holding still and containing children: guidance for good practice. 1999
- <sup>392</sup> Scottish Intercollegiate Guideline Network. Safe sedation of children undergoing diagnostic and therapeutic procedures. A national clinical guideline. 2004
- <sup>393</sup> Loryman B, Davies F, Chavada G, Coats T. Consigning "brutacaine" to history: a survey of pharmacological techniques to facilitate painful procedures in children in emergency departments in the UK. *Emerg Med J* 2006;23:838-40
- <sup>394</sup> Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006;367:766-780

- 
- <sup>395</sup> Karling M, Renstrom M, Ljungman G. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. *Acta Paediatr* 2002;91:660-6
- <sup>396</sup> Stamer UM, Mpasios N, Maier C, Stuber F. Postoperative analgesia in children--current practice in Germany. *Eur J Pain* 2005;9:555-60
- <sup>397</sup> Doyle L, Colletti JE. Pediatric procedural sedation and analgesia. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:279-92
- <sup>398</sup> Stevens B, Taddio A, Ohlsson A, Einarson T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates-a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 1997;86:837-42
- <sup>399</sup> Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures (review). *Cochrane Database of systematic Reviews* 2004, Issue 3.Art No:CD001069.
- <sup>400</sup> Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. 3: CD004950
- <sup>401</sup> Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD001452
- <sup>402</sup> Taddio A. Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures *CMAJ* 2008 ; 179 (1): 37-43
- <sup>403</sup> Lefrak L, Burch K, Caravantes R. Sucrose analgesia: identifying potentially better practices. *Pediatrics* 2006;118;S197-S202
- <sup>404</sup> Johnston CC, Filion F, Snider L et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 2002;110(3):523-28
- <sup>405</sup> Johnston CC, Filion F, Snider L et al. How much sucrose is too much sucrose? *Pediatrics* 2007;119(1):226
- <sup>406</sup> Buckley MM, Benfield P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream. A review of the topical anaesthetic/analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA). *Drugs*. 1993;46:126-151.
- <sup>407</sup> Chen BK, Cunningham BB. Topical anesthetics in children: agents and techniques that equally comfort patients, parents, and clinicians. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:324-330
- <sup>408</sup> Cooper JA, Bromley LM, Baranowski AP, Barker SG. Evaluation of a needle-free injection system for local anaesthesia prior to venous cannulation. *Anaesthesia*. 2000;55:247-250
- <sup>409</sup> Fetzer SJ. Reducing the pain of venipuncture. *J Perianesth Nurs*. 1999;14:95-101, 112. Abstract
- <sup>410</sup> Young SS, Schwartz R, Sheridan MJ. EMLA cream as a topical anesthetic before office phlebotomy in children. *South Med J*. 1996;89:1184-1187. Abstract
- <sup>411</sup> Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19:33-39
- <sup>412</sup> Fetzer SJ. Reducing venipuncture and intravenous insertion pain with eutectic mixture of local anesthetic: a metaanalysis. *Nurs Res*. 2002;51(2):119-124
- <sup>413</sup> Halperin DL, Koren G, Attias D, Pellegrini E, Greenberg ML, Wyss M. Topical skin anesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children. *Pediatrics*. 1989;84:281-284
- <sup>414</sup> Kaur G, Gupta P, Kumar A. A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1065-1070

- 
- <sup>415</sup> Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. Lidocaine-prilocaine patch decreases the pain associated with the subcutaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine but does not adversely affect the antibody response. *J Pediatr*. 2000;136:789-794
- <sup>416</sup> Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:399-405
- <sup>417</sup> Singer AJ, Stark MJ. LET versus EMLA for pretreating lacerations: a randomized trial. *Acad Emerg Med*. 2001;8:223-230
- <sup>418</sup> Taddio A, Soin HK, Schuh S, Koren G, Scolnik D. Liposomal lidocaine to improve procedural success rates and reduce procedural pain among children: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2005;172:1691-1695
- <sup>419</sup> Baxter AL, Fisher RG, Burke BL, Goldblatt SS, Isaacman DJ, Lawson ML. Local anesthetic and stylet styles: factors associated with resident lumbar puncture success. *Pediatrics*. 2006;117:876-881
- <sup>420</sup> Eichenfield LF, Funk A, Fallon-Friedlander S, Cunningham BB. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics*. 2002;109:1093-1099
- <sup>421</sup> Koh JL, Harrison D, Myers R, Dembinski R, Turner H, McGraw T. A randomized, double-blind comparison study of EMLA and ELA-Max for topical anesthesia in children undergoing intravenous insertion. *Paediatr Anaesth*. 2004;14:977-982
- <sup>422</sup> Kleiber C, Sorenson M, Whiteside K, Gronstal BA, Tannous R. Topical Anesthetics for Intravenous Insertion in Children : A Randomized Equivalency Study. *Pediatrics* 2002;110:758-761
- <sup>423</sup> Lawson RA, Smart NG, Gudgeon AC, Morton NS. Evaluation of an amethocaine gel preparation for percutaneous analgesia before venous cannulation in children. *Br J Anaesth*. 1995;75:282-285
- <sup>424</sup> O'Brien L, Taddio A, Lyszkiewicz DA, Koren G. A critical review of the topical local anesthetic amethocaine (Ametop) for pediatric pain. *Paediatr Drugs* 2005;7:41-54
- <sup>425</sup> Bishai R, Taddio A, Bar-Oz B, Freedman MH, Koren G. Relative efficacy of amethocaine gel and lidocaineprilocaine cream for Port-a-Cath puncture in children. *Pediatrics* 1999;104:e31
- <sup>426</sup> Taddio A, Gurguis MGY, Koren G. Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. *Ann Pharmacother* 2002;36(4):687-692
- <sup>427</sup> Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and Amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 4. John Wiley and Sons, Ltd. Avril 2006-11-12
- <sup>428</sup> Sethna NF, Verghese ST, Hannallah RS, Solodiuk JC, Zurakowski D, Berde CB. A randomized controlled trial to evaluate S-Caine patch for reducing pain associated with vascular access in children. *Anesthesiology* 2005;102:403-408
- <sup>429</sup> Jimenez N, Bradford H, Seidel KD, Sousa M, Lynn AM. A comparison of a needle-free injection system for local anesthesia versus EMLA for intravenous catheter insertion in the pediatric patient. *Anesth Analg* 2006;102(2):411-414
- <sup>430</sup> Kearns GL, Heacock J, Daly SAJ, Singh H, Alander SW, Qu S. Percutaneous lidocaine administration via a new iontophoresis system in children : tolerability and absence of systemic bioavailability. *Pediatrics* 2003;112:578-82

- 
- <sup>431</sup> Zempsky WT, Anand KJ, Sullivan KM, Fraser D, Cucina K. Lidocaine iontophoresis for topical anesthesia before intravenous line placement in children. *J Pediatr* 1998;132:1061-3
- <sup>432</sup> Zempsky WT, Sullivan J, Paulson DM, Hoath SB. Evaluation of a low-dose lidocaine iontophoresis system for topical anesthesia in adults and children : a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 2004;26(7):1110-19
- <sup>433</sup> Kim MK, Kini NM, Troshynski TJ, Hennes HM. A randomized clinical trial of dermal anesthesia by iontophoresis for peripheral intravenous catheter placement in children. *Ann Emerg Med* 1999;33(4):395-9
- <sup>434</sup> Rose JB, Galinkin JL, Jantzen EC, Chiavacci RM. A study of lidocaine iontophoresis for pediatric venipuncture. *Anesth Analg* 2002;94:867-71
- <sup>435</sup> Galinkin JL, Rose JB, Harris K, Watcha MF. Lidocaine iontophoresis versus eutectic mixture of local anesthetics (EMLA®) for IV placement in children. *Anesth Analg* 2002;94:1484-8
- <sup>436</sup> Mawhorter S, Daugherty L, Ford A, Hughes R, Metzger D, Easley K. Topical vapocoolant quickly and effectively reduces vaccine-associated pain: results of a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. *J Travel Med* 2004;11:267-272
- <sup>437</sup> Ramscook C, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. Efficacy of ethyl chloride as a local anesthetic for venipuncture and intravenous cannula insertion in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17:341-343
- <sup>438</sup> Costello M, Ramundo M, Christopher NC, Powell KR. Ethyl vinyl chloride vapocoolant spray fails to decrease pain associated with intravenous cannulation in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(7):628-32
- <sup>439</sup> ANAES. Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Recommandations pour la pratique clinique 2000. [www.HAS-sante.fr](http://www.HAS-sante.fr)
- <sup>440</sup> Rosen M. Nitrous oxide for relief of labour pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S110-S126
- <sup>441</sup> Lyrtzopoulos G, Blain KM. Inhalation sedation with nitrous oxide as an alternative to dental general anaesthesia for children. *J Public Health Med* 2003;25(4),303-12
- <sup>442</sup> Murat I, Gall O, Tourniaire B. Procedural pain in children: Evidence-based best practice and guidelines. *Region Anesth Pain Med* 2003;28:561-72
- <sup>443</sup> Scottish Intercollegiate Guideline Network. Safe sedation of children undergoing diagnostic and therapeutic procedures. A national clinical guideline. 2004
- <sup>444</sup> Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J* 2005;22:901-8
- <sup>445</sup> Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des douleurs provoquées lors des ponctions sanguines, lombaires et osseuses chez l'enfant atteint de cancer. Standards, Options et Recommandations 2005
- <sup>446</sup> The Royal Australasian College of Physicians, Paediatrics & Child Health Division. Management of procedure-related pain in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2006;42:S1-S29



- 
- <sup>447</sup> Krajewski W, Kucharska M, Pilacik B, Fobker M, Stetkiewicz J, Nofer JR, Wronska-Nofer T. Impaired vitamin B12 metabolic status in healthcare workers occupationally exposed to nitrous oxide. *Br J Anaesth* 2007;99:812-8
- <sup>448</sup> Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006;367:766-80
- <sup>449</sup> Collado V, Nicolas E, Faulks D, Hennequin M. A review of the safety of 50% nitrous oxide/oxygen in conscious sedation. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:559-71
- <sup>450</sup> Boulland P, Favier JC, Villevieille T, Allanic L, Placade D, Nadaud J, Ruttimann M. Melange equimolaire oxygene-protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels theoriques et modalites pratiques d'utilisation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:1305-12
- <sup>451</sup> Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. [see comments]. *Annals of Emergency Medicine* 2001;37:20-7
- <sup>452</sup> Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A randomized comparison of nitrous oxide plus hematoma block versus ketamine plus midazolam for emergency department forearm fracture reduction in children. *Pediatrics* 2006;118:1078-86
- <sup>453</sup> Paut O, Calmejane C, Delorme J, Lacroix F, Camboulives J. EMLA versus nitrous oxide for venous cannulation in children. *Anesth Analg* 2001;93:590-3
- <sup>454</sup> Hee HI, Goy RWL, Ng ASB. Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth* 2003;13(3):210-6
- <sup>455</sup> Beh T, Splinter W, Kim J. In children, nitrous oxide decreases pain on injection of propofol mixed with lidocaine. *Can J Anaesth* 2002;49:1061-3
- <sup>456</sup> Ekbohm K, Jakobsson J, Marcus C. Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments. *Arch Dis Child* 2005;90:1073-6
- <sup>457</sup> Fauroux B, Onody P, Gall O, Tourniaire B, Koscielny S, Clement A. The efficacy of premixed nitrous oxide and oxygen for fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients: a randomized, double-blind, controlled study. *Chest* 2004;125:315-21
- <sup>458</sup> Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault P, Annequin D, Gold F, Fauroux B. EMLA Cream and Nitrous Oxide to Alleviate Pain Induced by Palivizumab (Synagis) Intramuscular Injections in Infants and Young Children. *Pediatrics* 2008;121:1591-8
- <sup>459</sup> Lahoud GY, Averley PA. Comparison of sevoflurane and nitrous oxide mixture with nitrous oxide alone for inhalation conscious sedation in children having dental treatment: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2002;57:446-50
- <sup>460</sup> Averley PA, Girdler NM, Bond S, Steen N, Steele J. A randomised controlled trial of paediatric conscious sedation for dental treatment using intravenous midazolam combined with inhaled nitrous oxide or nitrous oxide/sevoflurane. *Anaesthesia* 2004;59:844-52
- <sup>461</sup> Wilson KE, Girdler NM, Welbury RR. A comparison of oral midazolam and nitrous oxide sedation for dental extractions in children. *Anaesthesia* 2006;61:1138-44
- <sup>462</sup> Wilson KE, Girdler NM, Welbury RR. Randomized, controlled, cross-over clinical trial comparing intravenous midazolam sedation with nitrous oxide sedation in children undergoing dental extractions. *Br J Anaesth* 2003;91:850-6

- 
- <sup>463</sup> Leelataweewud P, Vann WF, Jr., Dilley DC, Lucas WJ. The physiological effects of supplemental oxygen versus nitrous oxide/oxygen during conscious sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2000;22:125-33
- <sup>464</sup> AbdelRahman MS, Ben Abdennebi Y, Mellouli F, Ben Othman T, Torjman L, Ladeb S, Aouf S, Bejaoui M, Ben Abdeladhim A. Effectiveness of Fixed 50% Nitrous Oxide Oxygen Mixture and EMLA Cream for Insertion of Central venous Catheters in Children. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:777-9
- <sup>465</sup> Kanagasundaram SA, Lane LJ, Cavalletto BP, Keneally JP, Cooper MG. Efficacy and safety of nitrous oxide in alleviating pain and anxiety during painful procedures. *Arch Dis Child* 2001;84(6):492-5
- <sup>466</sup> Cleary AG, Ramanan AV, Baidam E, Birch A, Sills JA, Davidson JE. Nitrous oxide analgesia during intra-articular injection for juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2002;86:416-8
- <sup>467</sup> Fabre S, Vaysse F, Carpentier C, Kern D, Fourcade O. Is premixed 50% nitrous oxide and oxygen an alternative to general anaesthesia for dental care in children? *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:72-3
- <sup>468</sup> Fishman G, Botzer E, Marouani N, DeRowe A. Nitrous oxide-oxygen inhalation for outpatient otologic examination and minor procedures performed on the uncooperative child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:501-4
- <sup>469</sup> Lala-Gitteau E, Majzoub S, Pisella PJ. Use of MEOPA during nasolacrimal duct probing in children.. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:924-7
- <sup>470</sup> Bruce E, Franck L, Howard RF. The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth* 2006;16:302-8
- <sup>471</sup> Douard MC, di PM, d'Agostino P, Chevret S, Kriegel I, Falissard B, Thierry P, George B, Bussieres L, Misset JL. Prospective, double-blind, randomized trial of equimolar mixture of nitrous oxide/oxygen to prevent pain induced by insertion of venous access ports in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14:161-6
- <sup>472</sup> Atassi K, Mangiapan G, Fuhrman C, Lasry S, Onody P, Housset B. Prefixed equimolar nitrous oxide and oxygen mixture reduces discomfort during flexible bronchoscopy in adult patients: a randomized, controlled, double-blind trial. *Chest* 2005;128:863-8
- <sup>473</sup> Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1553-5
- <sup>474</sup> Harding TA, Gibson JA. The use of inhaled nitrous oxide for flexible sigmoidoscopy: a placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2000;32:457-60
- <sup>475</sup> Cook HL, Newsom RS, Mensah E, Saeed M, James D, Ffytche TJ. Entonox as an analgesic agent during panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1107-8
- <sup>476</sup> McIntyre IG, Dixon A, Pantelides ML. Entonox analgesia for prostatic biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6(3), 235-8
- <sup>477</sup> Callearly JG, Masood J, Van-Mallaerts R, Barua JM. Nitrous oxide inhalation to improve patient acceptance and reduce procedure related pain of flexible cystoscopy for men younger than 55 years. *J Urol* 2007;178:184-8
- <sup>478</sup> Kan AS, Caves N, Wong SY, Ng EH, Ho PC. A double-blind, randomized controlled trial on the use of a 50:50 mixture of nitrous oxide/oxygen in pain relief during suction evacuation for the first trimester pregnancy termination. *Hum Reprod* 2006;21:2606-11

- 
- <sup>479</sup> Laurent G, Bertaux G, Martel A, Fraison M, Fromentin S, Gonzalez S, Pierre FS, Wolf JE. A randomized clinical trial of continuous flow nitrous oxide and nalbuphine infusion for sedation of patients during radiofrequency atrial flutter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:351-7
- <sup>480</sup> Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SC, O'Reilly PH, Collins GN. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol* 2003;170:1881-3
- <sup>481</sup> Robinson PA, Carr S, Pearson S, Frampton C. Lignocaine is a better analgesic than either ethyl chloride or nitrous oxide for peripheral intravenous cannulation. *Emerg Med Australas* 2007;19:427-32
- <sup>482</sup> Harmon D, Rozario C, Lowe D. Nitrous oxide/oxygen mixture and the prevention of pain during injection of propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:158-61
- <sup>483</sup> Niazi A, Galvin E, Elsaigh I, Wahid Z, Harmon D, Leonard I. A combination of lidocaine and nitrous oxide in oxygen is more effective in preventing pain on propofol injection than either treatment alone. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:299-302
- <sup>484</sup> Forbes GM, Collins BJ. Nitrous oxide for colonoscopy: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2000;51:271-7
- <sup>485</sup> Vallejo MC, Phelps AL, Shepherd CJ, Kaul B, Mandell GL, Ramanathan S. Nitrous oxide anxiolysis for elective cesarean section. *J Clin Anesth* 2005;17:543-8
- <sup>486</sup> Steedman B, Watson J, Ali S, Shields ML, Patmore RD, Allsup DJ. Inhaled nitrous oxide (Entonox) as a short acting sedative during bone marrow examination. *Clin Lab Haematol* 2006;28:321-4
- <sup>487</sup> Lepage L. Lepage L, Frangie MC, Detaint D, Brochet E, Guegueniat J, Partouche G, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Nitrous oxide inhalation for transoesophageal echocardiography: an alternative to benzodiazepine sedation? *Eur.J.Echocardiogr* 2008;9(5):621-4
- <sup>488</sup> Long JA, Manel A, Moalic R, Pellat JM, Boillot B, Descotes JL, Rambeaud JJ. Use of MEOPA (nitrogen monoxide-oxygen mixture) as analgesic for prostate biopsies *Prog Urol* 2004;14:1167-70
- <sup>489</sup> Bauer C, Lahjibi-Paulet H, Somme D, Onody P, Saint JO, Gisselbrecht M. Tolerability of an equimolar mix of nitrous oxide and oxygen during painful procedures in very elderly patients. *Drugs Aging* 2007;24:501-7
- <sup>490</sup> Paris A, Horvath R, Basset P, Thiery S, Couturier P, Franco A, Bosson JL. Nitrous oxide-oxygen mixture during care of bedsores and painful ulcers in the elderly: a randomized, crossover, open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:171-6
- <sup>491</sup> Zier JL, Kvam KA, Kurachek SC, Finkelstein M. Sedation with nitrous oxide compared with no sedation during catheterization for urologic imaging in children. *Pediatr Radiol* 2007b;37:678-84
- <sup>492</sup> Faulks D, Hennequin M, Becker-Grappe S, Maniere MC, Tardieu C, Berthet A, Wolikow M, Droz D, Koscielny S, Onody P. Sedation with 50% nitrous oxide/oxygen for outpatient dental treatment in individuals with intellectual disability. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:621-5
- <sup>493</sup> Hennequin M, Maniere MC, becker-Grappe S, Faulks D, Berthet A, Tardieu C, Droz D, Wolikow M, Koscielny S, Onody P. A prospective multicentric trial for effectiveness and tolerance of a N2O/O2 premix used as a sedative drug. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:552-4
- <sup>494</sup> Kalach N, Barbier C, el Kohen R, Begon-Lours J, Nyombe-Nzungu P, Sonna M, Laurent A, Kremp O. Tolerance of nitrous oxide-oxygen sedation for painful procedures in emergency pediatrics: report of 600 cases. *Arch Pediatr* 2002;9:1213-5

- 
- <sup>495</sup> Babl FE, Oakley E, Seaman C, Barnett P, Sharwood LN. High-concentration nitrous oxide for procedural sedation in children: adverse events and depth of sedation. *Pediatrics* 2008;121:528-32
- <sup>496</sup> Zier JL, Drake GJ, McCormick PC, Clinch KM, Cornfield DN. Case-series of nurse-administered nitrous oxide for urinary catheterization in children. *Anesth Analg* 2007a;104:876-9
- <sup>497</sup> Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures a french survey. *Pediatrics* 2000;105:47
- <sup>498</sup> Collado V, Hennequin M, Faulks D, Mazille MN, Nicolas E, Koscielny S, Onody P. Modification of behavior with 50% nitrous oxide/oxygen conscious sedation over repeated visits for dental treatment a 3-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:474-481
- <sup>499</sup> Giraud C, Galene E, Begue D, Tixier C, Clement P. Utilisation et effets indésirables du mélange analgésique protoxyde d'azote/oxygène 50/50 (mole/mole) : évaluation du suivi de l'ATU de cohorte du laboratoire pharmaceutique SOL France. *J Pharm Clin* 2004;23:1-14
- <sup>500</sup> Gall O, Annequin D, Benoit G, VanGlabek E, Vrancea F, Murat I. Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. *Lancet* 2001;358:1514-5
- <sup>501</sup> Onody P, Gil P, Hennequin M. Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix: a prospective survey of 35 828 administrations. *Drug Saf* 2006;29:633-40
- <sup>502</sup> Babl FE, Puspitadewi A, Barnett P, Oakley E, Spicer M. Preprocedural fasting state and adverse events in children receiving nitrous oxide for procedural sedation and analgesia. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:736-43
- <sup>503</sup> Garbaz L, Mispelaere D, Boutemy M, Jounieaux V. Pneumothorax following recreational inhalation of nitrous oxide.. *Rev Mal Respir* 2007;24:622-4
- <sup>504</sup> Kodjikian L, Fleury J, Garvveg J, Rouberol F, Gambrelle J, Burillon C, Grange JD. Blindness after nitrous oxide anesthesia and internal gas tamponade. *J Fr Ophtalmol* 2003;26(9):967-71
- <sup>505</sup> Yang YF, Herbert L, Ruschen H, Cooling RJ. Nitrous oxide anaesthesia in the presence of intraocular gas can cause irreversible blindness. *Br Med J* 2002;325:532-3
- <sup>506</sup> Boulland P, Favier JC, Villevieille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J, Ruttimann M. Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. *Ann Fran Anesth Réa* 2005 ;24(10):1305-12
- <sup>507</sup> Fujinaga M. Teratogenicity of nitrous oxide. *Baillière's Best Practice and Research in Clinical Anaesthesiology* 2001;15(3):363-75
- <sup>508</sup> Rosen, MA. Nitrous oxide for relief of labour pain: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ;186.5: S110-S126.
- <sup>509</sup> El OH, El MB, Moutaouakil F, Gam I, Rafai MA, Slassi I. Postoperative dementia: toxicity of nitrous oxide. *Encephale* 2007;33:95-7
- <sup>510</sup> Ilniczky S, Jelencsik I, Kenez J, Szirmai I. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia - two cases. *Eur J Neurology* 2002;9(1):101-4
- <sup>511</sup> Iwata K, OKeefe GB, Karanas A. Neurologic problems associated with chronic nitrous oxide abuse in a non-healthcare worker. *Amer J Med Sci* 2001;322(3):173
- <sup>512</sup> Miller MA, Martinez V, McCarthy R, Patel MM. Nitrous oxide "whippit" abuse presenting as clinical B12 deficiency and ataxia. *Amer J Emerg Med* 2004;22(2):124

- 
- <sup>513</sup> Ng J, Frith R. Nanging. Case report. *Lancet* 2002;360:384
- <sup>514</sup> Sethi NK, Mullin P, Torgovnick J, Capasso G. Nitrous oxide "whippit" abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *J Med Toxicol* 2006;2:71-4
- <sup>515</sup> Singer MA, Lazaridis C, Nations SP, Wolfe GI. Reversible nitrous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious anemia: Case report and literature review. *Muscle Nerve* 2007;37(1):125-9
- <sup>516</sup> Waters MF, Kang GA, Mazziotta JC, DeGiorgio CM. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:270-2
- <sup>517</sup> Ekblom K, Lindman N, Marcus C, Anderson RE, Jakobsson JG. Health aspects among personnel working with nitrous oxide for procedural pain management in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:573-4
- <sup>518</sup> Hennequin M, Onody P. Pollution lors de la sédation par inhalation d'un mélange équimolaire de N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> : comparaison de deux systèmes d'administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:959-65
- <sup>519</sup> Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1178-85
- <sup>520</sup> Mazze RI, Kallen B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 1991;77:835-40
- <sup>521</sup> Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med* 2004;44:460-71
- <sup>522</sup> Herd DW, Anderson BJ, Keene NA, Holford NH. Investigating the pharmacodynamics of ketamine in children. *Paediatr Anaesth* 2008;18:36-42
- <sup>523</sup> Lockhart CH, Nelson WL. The relationship of ketamine requirement to age in pediatric patients. *Anesthesiology* 1974;40:507-8
- <sup>524</sup> Green SM, Clem KJ, Rothrock SG. Ketamine safety profile in the developing world: survey of practitioners. *Acad Emerg Med* 1996;3:598-604
- <sup>525</sup> Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95
- <sup>526</sup> Green SM, Krauss B. Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J* 2004;21(3):271-2.
- <sup>527</sup> Morton NS. Ketamine is not a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J* 2004;21:272-3
- <sup>528</sup> Morton NS. Ketamine for procedural sedation and analgesia in pediatric emergency medicine: a UK perspective. *Paediatr Anaesth* 2008;18:25-9
- <sup>529</sup> Krauss B, Green SM. Training and credentialing in procedural sedation and analgesia in children: lessons from the United States model. *Paediatr Anaesth* 2008;18:30-5
- <sup>530</sup> Morton NS. Ketamine for procedural sedation and analgesia in pediatric emergency medicine: a UK perspective. *Paediatr Anaesth* 2008;18:25-29
- <sup>531</sup> The Royal Australasian College of Physicians, Paediatrics & Child Health Division. Management of procedure-related pain in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2006;42:S1-S29

- 
- <sup>532</sup> Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M, Tyrrell J, Walker S, Williams G. Good practice in postoperative and procedural pain management. Background. *Paediatr Anaesth* 2008;18 Suppl 1:1-3
- <sup>533</sup> Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M, Tyrrell J, Walker S, Williams G. Quick reference summary of recommendations and good practice points. *Paediatr Anaesth* 2008;18 Suppl 1:4-13
- <sup>534</sup> Murat I, Gall O, Tourniaire B. Procedural pain in children: Evidence-based best practice and guidelines. *Region Anesth Pain Med* 2003;28:561-72
- <sup>535</sup> Cote CJ, Notterman DA, Karl HW, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: A critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics* 2000;105(4):805-14
- <sup>536</sup> Cote CJ, Karl HW, Notterman DA, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: Analysis of medications used for sedation. *Pediatrics* 2000;106(4):633-44
- <sup>537</sup> Howes MC. Ketamine for paediatric sedation/analgesia in the emergency department. *Emerg Med J* 2004;21:275-80
- <sup>538</sup> Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: Part 2, Review and implications. *Ann Emerg Med* 1990;19:1033-46
- <sup>539</sup> Green SM, Roback MG, Miner JR, Burton JH, Krauss B. Fasting and emergency department procedural sedation and analgesia: a consensus-based clinical practice advisory. *Ann Emerg Med* 2007;49:454-61
- <sup>540</sup> Dachs RJ, Innes GM. Intravenous ketamine sedation of pediatric patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1997;29(1):146-50
- <sup>541</sup> Karapinar B, Yilmaz D, Demirağ K, Kantar M. Sedation with intravenous ketamine and midazolam for painful procedures in children. *Pediatrics International* 2006;48(2):146-51
- <sup>542</sup> Bleiberg AH, Salvaggio CA, Roy LC, Kassutto Z. Low-dose ketamine: efficacy in pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(3):158-62 [My paper]
- <sup>543</sup> Evans D, Turnham L, Barbour K, Kobe J, Wilson L, Vandebek C, Montgomery CJ, Rogers P. Intravenous ketamine sedation for painful oncology procedures. *Pediatric Anesthesia* 2005;15(2):131-138
- <sup>544</sup> Meyer S, Aliani S, Graf N, Reinhard H, Gottschling S. Sedation with Midazolam and Ketamine for Invasive Procedures in Children with Malignancies and Hematological Disorders: A Prospective Study with Reference to the Sympathomimetic Properties of Ketamine. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(11):291-301
- <sup>545</sup> Meyer S, Aliani S, Graf N, Reinhard H, Gottschling S. Sedation with midazolam and ketamine for invasive procedures in children with malignancies and hematological disorders: a prospective study with reference to the sympathomimetic properties of ketamine. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21:93-94
- <sup>546</sup> Holloway VJ. Accident and emergency department led implementation of ketamine sedation in paediatric practice and parental response. *J Accid Emerg Med* 2000;17(1):25-8
- <sup>547</sup> McGlone RG, Howes MC, M Joshi M. The Lancaster experience of 2.0 to 2.5 mg/kg intramuscular ketamine for paediatric sedation: 501 cases and analysis. *Emerg Med J* 2004;21:290-5
- <sup>548</sup> Acworth JP, Purdie D, Clark RC. Intravenous ketamine plus midazolam is superior to intranasal midazolam for emergency paediatric procedural sedation. *Emerg Med J* 2001;18:39-45

- 
- <sup>549</sup> Ellis DY, Husain HM, Saetta JP, Walker T. Procedural sedation in paediatric minor procedures: a prospective audit on ketamine use in the emergency department . *Emerg Med J* 2004;21):286-289
- <sup>550</sup> Ozdemir D, Kayserili E, Arslanoglu S, Gulez P, Canan Vergin C. Ketamine and midazolam for invasive procedures in children with malignancy. A comparison of routes of intravenous, oral, and rectal administration. *J Tropic Pediat* 2004;50(4):224-8
- <sup>551</sup> McCarty EC, Mencio GA, Walker LA, Green NE. Ketamine sedation for the reduction of children's fractures in the emergency department. *J Bone Joint Surg Am* 2000 Jul;82-A(7):912-8
- <sup>552</sup> Roback MG, Wathen JE, MacKenzie T, Bajaj L. A randomized, controlled trial of i.v. versus i.m. ketamine for sedation of pediatric patients receiving emergency department orthopedic procedures. *Ann emerg med* 2006;48(5):605-12
- <sup>553</sup> Cheuk DKL, Wong WHS, Ma E, Lee TL, Ha SY, Lau YL, G. C. F. Chan GCF. Use of midazolam and ketamine as sedation for children undergoing minor operative procedures. *Support Care Cancer* 2005 ;13(12):1001-9
- <sup>554</sup> Sherwin TS, Green SM, Khan A. Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedures? A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000;35:229-238
- <sup>555</sup> Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. Comparison of Fentanyl/Midazolam With Ketamine/Midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics* 1998;102(4):956-63
- <sup>556</sup> Marx CM, Stein J, Tyler MK, Nieder ML, Shurin SB, Blumer JL. Ketamine-midazolam versus meperidine-midazolam for painful procedures in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 1997;15:94-102
- <sup>557</sup> Horiuchi T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kawaraguchi Y, Sasaoka N, Furuya H. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children : a comparison with oral midazolam. *Paediatr Anaesth* 2005 ;15(8):643-7
- <sup>558</sup> Younge PA, Kendall JM. Sedation for children requiring wound repair: a randomised controlled double blind comparison of oral midazolam and oral ketamine. *Emerg Med J* 2001;18:30-3
- <sup>559</sup> Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, Hopkins GA, Garrett W, Westcott K. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Ann Emerg Med* 1998;31:688-97
- <sup>560</sup> Gloor A, Dillier C, Gerber A. Ketamine for short ambulatory procedures in children: an audit. *Paediatr Anaesth* 2001;11(5):533-9
- <sup>561</sup> Green SM, Klooster M, Harris T, Lynch EL, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric gastroenterology procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:234
- <sup>562</sup> Jonnavithula N, Kulkarni DK, Ramachandran G. Prolonged apnea with intramuscular ketamine: a case report. *Paediatr Anaesth* 2008;18:330-3
- <sup>563</sup> Litman RS. Apnea and oxyhemoglobin desaturation after intramuscular ketamine administration in a 2-year-old child. *Am J Emerg Med* 1997;15:547-8
- <sup>564</sup> Smith JA, Santer LJ. Respiratory arrest following intramuscular ketamine injection in a 4-year-old child. *Ann Emerg Med* 1993;22:613-5
- <sup>565</sup> Green SM, Clark R, Hostetler MA, Cohen M, Carlson D, Rothrock SG. Inadvertent ketamine overdose in children: clinical manifestations and outcome. *Ann Emerg Med* 1999;34:492-7

- 
- <sup>566</sup> Brown L, Christian-Kopp S, Sherwin TS, Khan A, Barcega B, Denmark TK, Moynihan JA, Kim GJ, Stewart G, Green SM. Adjunctive atropine is unnecessary during ketamine sedation in children. *Acad Emerg Med* 2008;15:314-8
- <sup>567</sup> Sherwin TS, Green SM, Khan A. Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedures? a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000;35:239-44
- <sup>568</sup> Tamminga RY, Noordhoek M, Kroon J, Faber-Nijholt R. Ketamine anesthesia with or without diazepam premedication for bone marrow punctures in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:383-8
- <sup>569</sup> Wathen JE, Roback MG, MacKenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med* 2000;36:579-88
- <sup>570</sup> Société Française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD). Les douleurs neuropathiques, diagnostic, évaluation, traitement. Recommandations, 2007
- <sup>571</sup> Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment : an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305
- <sup>572</sup> Colombo B, Annovazzi PO, Comi G. Medications for neuropathic pain: current trends. *Neurol Sci*. 2006;27 Suppl 2:S183-9
- <sup>573</sup> Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *Canadian Med Ass J*. 2006;175(3):265-75
- <sup>574</sup> Pichard-Léandri E. Douleur neuropathique chez l'enfant, propositions thérapeutiques. *Douleur et Analgésie* ,2000;13(1):11-3
- <sup>575</sup> Berde CB, Lebel AA, Olsson G. Neuropathic pain in children. In : *Pain in Infants, Children and Adolescents*. Schechter NL, Berde CB, Yaster M eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2nd ed, 2002:620-38
- <sup>576</sup> Ingelmo PM, Fumagalli R. Neuropathic pain in children. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70(5):393-8
- <sup>577</sup> Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS Guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. (Recommandations de l'EFNS pour le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. *Eur J Neurology* 2006;13:1153-69
- <sup>578</sup> Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Cholkani A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12(1):13-21
- <sup>579</sup> Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237-51
- <sup>580</sup> Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454
- <sup>581</sup> Collins JJ, Kerner J, Sentivany S, Berde CB. Intravenous amitriptyline in pediatrics. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(6):471-5



- 
- <sup>582</sup> Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):175-84
- <sup>583</sup> Meighen KG. Duloxetine treatment of pediatric chronic pain and co-morbid major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(1):121-7
- <sup>584</sup> Wiffen P (a), Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001133. DOI: 10.1002/14651858.CD001133
- <sup>585</sup> Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6 Suppl A:61-8
- <sup>586</sup> Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59(5 Suppl 2):S14-7
- <sup>587</sup> Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther.* 2003;25(10):2506-38
- <sup>588</sup> Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs.* 2007;67(9):1265-89
- <sup>589</sup> Golden AS, Haut SR, Moshé SL. Nonepileptic uses of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatr Neurol.* 2006;34(6):421-32
- <sup>590</sup> Wiffen P(b), McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858.CD005452
- <sup>591</sup> Butkovic D, Toljan S, Mihovilovic-Novak B. Experience with gabapentin for neuropathic pain in adolescents: report of five cases. *Paediatr Anaesth* 2006;16(3):325-9
- <sup>592</sup> Rusy LM, Troshynski TJ, Weisman SJ. Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: report of seven cases. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(1):78-82
- <sup>593</sup> McGraw T, Stacey BR. Gabapentin for treatment of neuropathic pain in a 12-year-old girl. *Clin J Pain* 1998;14(4):354-6.
- <sup>594</sup> Behm MO, Kearns GL. Treatment of pain with gabapentin in a neonate. *Pediatrics* 2001;108(2):482-4
- <sup>595</sup> Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. The use of gabapentin in a 12-year-old boy with cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(5):663-4
- <sup>596</sup> Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Prégabalin : a novel gamma butyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures and anxiety disorders. *Clinical Therapeutics* 2007;29(1):28-48
- <sup>597</sup> Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(5):456-72
- <sup>598</sup> Wiffen P (c), McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451
- <sup>599</sup> Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006044. DOI: 10.1002/14651858.CD006044

- 
- <sup>600</sup> Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(6):1073-4
- <sup>601</sup> Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146
- <sup>602</sup> Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3
- <sup>603</sup> Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004846. DOI: 10.1002/14651858.CD004846.pub2
- <sup>604</sup> Nayak S, Cunliffe M. Lidocaine 5% patch for localized chronic neuropathic pain in adolescents: report of five cases. *Paediatr Anaesth* 2008;18:554-558
- <sup>605</sup> Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351
- <sup>606</sup> Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management : an evidence based review. *Anest Analg* 2003;97:1730-9
- <sup>607</sup> Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZMN. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. *Pain* 2007;8(6):515-21
- <sup>608</sup> Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, Flaatt S, Kaasa S. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2001;23(9):616-9
- <sup>609</sup> Takahashi H, Miyazaki M, Nanbu T, Yanagida H, Morita S. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998;75(2-3):391-4
- <sup>610</sup> Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003345. DOI: 10.1002/14651858.CD003345
- <sup>611</sup> Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;101(6):1738-49
- <sup>612</sup> Tripathi M, Kaushik S. Carbamazépine for pain management in Guillain Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(3):655-8
- <sup>613</sup> Pandey CK, Rahza M, Tripathi M, Navkar DV, Kumar A, Singh UK. The comparative evaluation of carbamazépine and gabapentine for pain management in Guillain Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anest Analg* 2005;101:220-5
- <sup>614</sup> McDouall S F, Tasker R C. Are anticonvulsants a satisfactory alternative to opiate analgesia in patients experiencing pain with Guillain-Barre syndrome? *Archiv Dis Childhood* 2004;89(7):686-7
- <sup>615</sup> Lauder GR, White MC. Neuropathic pain following multilevel surgery in children with cerebral palsy: a case series and review. *Paediatr Anaesth* 2005;15(5):412-20
- <sup>616</sup> Dangel T. Chronic pain management in children. Part I: Cancer and phantom pain. *Paediatr Anaesth* 1998;8(1):5-10

- 
- <sup>617</sup> Jacob E. Neuropathic pain in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004;21(6):350-7
- <sup>618</sup> Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33(1):15-49
- <sup>619</sup> Stillman M, Cata JP. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(4):279-87
- <sup>620</sup> Authier N. Neuropathies périphériques sensibles chimio induites : aspects précliniques et cliniques. *La Lettre de l'Institut UPSA de la douleur*, 2008;27 :7
- <sup>621</sup> Dougherty M, DeBaun MR. Rapid increase of morphine and benzodiazepine usage in the last three days of life in children with cancer is related to neuropathic pain. *J Pediatr.* 2003;142(4):373-8
- <sup>622</sup> Anand P, Birch R. Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. *Brain* 2002;125(1):113-22
- <sup>623</sup> Ries M, Mengel E, Kutschke G, Sim KS, Birklein F, Krummenauer F, Beck M. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2003;26(4):413-4
- <sup>624</sup> Roach ES, Delgado M, Anderson L, Iannaccone ST, Burns DK. Carbamazepine trial for Lesch-Nyhan self-mutilation. *J Child Neurol.* 1996;11(6):476-8
- <sup>625</sup> Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994;309:765-9
- <sup>626</sup> Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant . Aspects cliniques et économiques. Recommandations pour la pratique clinique ANAES. 2003. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- <sup>627</sup> Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 2005;45:232-9
- <sup>628</sup> Fernandes R, Ferreira JJ, Sampaio C. The placebo response in studies of acute migraine. *J Pediatr* 2008;152:527-33, 533
- <sup>629</sup> Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Supplement 1.
- <sup>630</sup> Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: A meta-analysis of efficacy. *J Paediatr Child Health J Paediatr Child Health.* 2008;44(1-2):3-9.
- <sup>631</sup> Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children - A randomized trial. *Neurology* 2004;62:883-7
- <sup>632</sup> Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-10
- <sup>633</sup> Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Austin R, Peykamian M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989-97
- <sup>634</sup> Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006;46:212-22

- 
- <sup>635</sup> Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo- controlled study - Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology* 1997;48:1100-3.
- <sup>636</sup> Visser WH, Winner P, Strohmaier K, Klipfel M, Peng Y, McCarroll K, Cady R, Lewis D, Nett R. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: Results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache* 2004;44:891-9
- <sup>637</sup> Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang KH, Ahrens S, Evans JK. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55
- <sup>638</sup> Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-7
- <sup>639</sup> Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, Northam RS, White LW, Lawson L. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002;42:780-6
- <sup>640</sup> Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori PR. Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol* 1997;16:114-7
- <sup>641</sup> Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006;46:101-9
- <sup>642</sup> Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headaches: A randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac. *Ann Emerg Med* 2004;43:256-62
- <sup>643</sup> Soriani S, Battistella PA, Naccarella C, Tozzi E, Fiumana E, Fanaro S. Nimesulide and acetaminophen for the treatment of juvenile migraine: a study for comparison of efficacy, safety, and tolerability. *Headache Q* 2001;12:233-6
- <sup>644</sup> Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005;116:295-302
- <sup>645</sup> Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63:2215-24
- <sup>646</sup> Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: The first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996;36:419-22
- <sup>647</sup> Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *International Journal of Clinical Practice* 2000;54:466-9
- <sup>648</sup> MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994;34:581-582.  
Major PW, Grubisa HSI, Thie NMR. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: A systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2003;29:425-9
- <sup>649</sup> ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant . Aspects cliniques et économiques. Recommandations pour la pratique clinique 2003.
- <sup>650</sup> Major P. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. *Ped Neurol*.2003;29(5):425-9

- 
- <sup>651</sup> Evers S, Pothmann R, Uberall M, Naumann E, Gerber WD. Treatment of idiopathic headache in childhood. Recommendations of the German Migraine and Headache Society. *Monatsschr Kinderheilk* 2001;149:1222
- <sup>652</sup> Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-40
- <sup>653</sup> Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, Frese A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006;67:497-9
- <sup>654</sup> Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007;120:390-6
- <sup>655</sup> Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:511-8
- <sup>656</sup> Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1181-90
- <sup>657</sup> Lewis DW, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004;44(3):230-7
- <sup>658</sup> Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006;26:497-505
- <sup>659</sup> Sorge F, De SR, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1-6
- <sup>660</sup> Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1985;5 Suppl 2:145-8:145-8
- <sup>661</sup> Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-12
- <sup>662</sup> Trautmann E, Lackschewitz H, Kroner-Herwig B. Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents--a meta-analysis. *Cephalalgia* 2006;26:1411-26
- <sup>663</sup> Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics* 1981;68(5):661-4
- <sup>664</sup> Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;9(6):363-71
- <sup>665</sup> Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):97-104
- <sup>666</sup> Callejo J, Diaz J, Ruiz A, Garcia RM. Effect of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol and 150 microg desogestrel on dysmenorrhea. *Contraception* 2003;68(3):183-8
- <sup>667</sup> Pierzynski P, Swiatecka J, Oczeretko E, Laudanski P, Batra S, Laudanski T. Effect of short-term, low-dose treatment with tamoxifen in patients with primary dysmenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(12):698-703
- <sup>668</sup> Wildemeersch D, Schacht E, Wildemeersch P. Treatment of primary and secondary dysmenorrhea with a novel 'frameless' intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6(4):192-8

- 
- <sup>669</sup> Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94(4):504-8
- <sup>670</sup> Daniels SE, Talwalker S, Torri S, Snabes MC, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):350-8
- <sup>671</sup> Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, et al. Directive clinique de consensus sur la dysménorrhée primaire. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(12):1117-46
- <sup>672</sup> Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001751
- <sup>673</sup> Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Harel D. The use of the leukotriene receptor antagonist montelukast (Singulair) in the management of dysmenorrhea in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17(3):183-6
- <sup>674</sup> de Mello NR, Baracat EC, Tomaz G, Bedone AJ, Camargos A, Barbosa IC, et al. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(7):667-73
- <sup>675</sup> Thomas M, Del Mar C, Glazziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Practice* 2000;50:817-20
- <sup>676</sup> Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *The Cochrane library*, 2008, issue 1
- <sup>677</sup> Bulloch B, Kabani A. Oral dexamethasone for the treatment of pain in children with acute pharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2003;41(5):601-8
- <sup>678</sup> Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Mar;159(3):278-82.
- <sup>679</sup> Niland ML, Bonsu BK, Nuss KE, Goodman DG. A pilot study of 1 versus 3 days of dexamethasone as add-on therapy in children with streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6):477-81
- <sup>680</sup> Roy M, Bailey B, Amre DK, Girodias JB, Bussieres JF, Gaudreault P. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(3):250-4.
- <sup>681</sup> Utilisation des gouttes et poudres à usage auriculaire. Recommandations pour la pratique clinique. SFORL. Octobre 2001
- <sup>682</sup> Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65
- <sup>683</sup> Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database systematic review* 2006 Jul 19;3:CD005657
- <sup>684</sup> Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B, Olive G. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*. 1996;10(4):387-92.
- <sup>685</sup> Hoberman A. Efficacy of Auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:675-8

- 
- <sup>686</sup> François M. Efficacité et tolérance d'une application locale de phénazone et de chlorhydrate de lidocaïne dans les otites congestives du nourrisson et de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1993;40(7):481-4
- <sup>687</sup> Lindh V. EMLA cream and oral glucose for immunization pain in 3-month-old infants. *Pain* 2003;104(1-2):381-8
- <sup>688</sup> Jackson LA. Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus-toxoids-acellular pertussis vaccination : a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(3):620-5
- <sup>689</sup> Halperin SA. Lidocaine-prilocaine patch decreases the pain associated with the subcutaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine but does not adversely affect the antibody response. *J Pediatr* 2000;136:789-794
- <sup>690</sup> Halperin BA. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):399-405
- <sup>691</sup> O'Brien. Topical 4% amethocaïne gel reduces the pain of subcutaneous measles-mump-rubella vaccination. *Pediatrics* 2004;114(6):e720-4
- <sup>692</sup> Cassidy KL. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the EMLA patch for the reduction of pain associated with intramuscular injection in four to six year-old children. *Acta paediatr.* 2001;90(11):1329-36
- <sup>693</sup> Ramenghi LA. Intra-oral administration of sweet-tasting substances and infants'crying response to immunization: a randomised, placebo-controlled trial. *Biol Neonate* 2002;81:163-9
- <sup>694</sup> Schechter NL. Pain reduction during pediatric immunizations : Evidence-based Review and Recommendations. *Pediatrics* 2007;119(5):e1184-98
- <sup>695</sup> Jacobson RM. Making vaccines more acceptable. Methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine* 2001;19(17-19):2418-27
- <sup>696</sup> Nelson TR. Prevention of local reactions to the fifth. *J Pediatr.* 2000;136(6):789-94
- <sup>697</sup> Cohen Reis E, Holubkov R. Vapocoolant spray is equally effective as EMLA cream in reducing immunization pain in school-aged children. *Pediatrics* 1997;100: e5
- <sup>698</sup> Reis EC. Effective pain reduction for multiple injections in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:115-120
- <sup>699</sup> Smitherman LC. The use of folk remedies among children in an urban black community : remedies for fever, colic and teething. *Pediatrics* 2005;115(3):297-304
- <sup>700</sup> Ashley MP. It's only teething a report of myths and modern approaches to teething. *Br Dent J* 2001;191(1):4-8
- <sup>700</sup> McIntyre GM. Teething troubles ? *Br Dent J.* 2002;192(5):251-5
- <sup>701</sup> Jones M. Teething in children and the alleviation of symptoms. *J Fam Health Care* 2002;12(1):12-3
- <sup>702</sup> Henry D, Foster R. Burn pain Management in children. *Pediatric Clinics Of North America* 2000;47:681-98.
- <sup>703</sup> Reed L, Pomerantz WJ. Emergency management of Pediatric Burn. *Pediatric Emergency Care* 2005;21:118-29

- 
- <sup>704</sup> Ratcliff S, Brown A, Rosenberg L. The effectiveness of a pain and anxiety protocol to treat the acute pediatric burn patient. *Burns* 2006;32:554-62
- <sup>705</sup> Henry D, Foster R. Burn pain Management in children. *Pediatric Clinics Of North America* 2000;47:681-98
- <sup>706</sup> Finn J, Wright J, Fong J. A randomised crossover trial of patient controlled intranasal fentanyl and oral morphine for procedural wound care in adult patients with burns. *Burns*. 2004;30:262-8
- <sup>707</sup> Borland ML, Bergesio R, Pascoe EM. Intranasal fentanyl is an equivalent analgesic to oral morphine in paediatric burns patients for dressing changes: a randomised double blind crossover study. *Burns* 2005;31:831-7
- <sup>708</sup> MacIntyre P, Margetts L, Larsen D. Oral transmucosal fentanyl citrate versus placebo for painful dressing changes: a crossover trial. *J Wound Care* 2007;16:118-21
- <sup>709</sup> Sharar SR, Carrougher GJ, Selzer K, O'Donnell F, Vavilala MS, Lee LA .A comparison of oral transmucosal fentanyl citrate and oral oxycodone for pediatric outpatient wound care. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23(1):27-31
- <sup>710</sup> Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007 Mar; 119 (3):460-7  
(niveau 2)
- <sup>711</sup> Wille C, Bocquet N, Cojocar B, Leis A, Cheron G.Utilisation de la morphine orale pour les douleurs post-traumatiques de l'enfant.*Arch pediatri* 2005 Mar ;12(3):248-53 (niveau 2)
- <sup>712</sup> Beale JP, Oglesby AJ, Jones A, Clancy J, Beattie TF.Comparison of oral and intravenous morphine following acute injury in children.*Eur J Emerg Med*, 2001;8(4):271-4
- <sup>713</sup> Mahar PJ, Rana JA, Kennedy CS, Christopher NC. A randomized clinical trial of oral transmucosal fentanyl citrate versus intravenous morphine sulfate for initial control of pain in children with extremity injuries. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(8):544
- <sup>714</sup> Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;49(3):335-40
- <sup>715</sup> Kendall JM, Reeves BC, Latter VS; Nasal Diamorphine Trial Group. Multicentre randomised controlled trial of nasal diamorphine for analgesia in children and teenagers with clinical fractures.*Br Med J* 2001;322(7281):261-5  
(niveau 2)
- <sup>716</sup> Conférence d'Experts de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Anesthésie locorégionale chez l'enfant.1997
- <sup>717</sup> Conférence d'Experts de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation. Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation, dans le cadre des urgences.2002
- <sup>718</sup> Kriwanek KL, Wan J, Beaty JH, Pershad J.Axillary block for analgesia during manipulation of forearm fractures in the pediatric emergency department. A prospective randomized comparative trial.*J Pediatr Orthop.* 2006;26(6):737-40
- <sup>719</sup> Chu RS, Browne GJ, Cheng NG, Lam LT. Femoral nerve block for femoral shaft fractures in a paediatric Emergency Department: can it be done better? *Eur J Emerg Med* 2003;10(4):258-63



- 
- <sup>720</sup> Wathen JE, Gao D, Merritt G, Georgopoulos G, Battan FK. A randomized controlled trial comparing a fascia iliaca compartment nerve block to a traditional systemic analgesic for femur fractures in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;50(2):162-71
- <sup>721</sup> Stewart B, Tudur Smith C, Teebay L, Cunliffe M, Low B. Emergency department use of a continuous femoral nerve block for pain relief for fractured femur in children. *Emerg Med J* 2007;24(2):113-4
- <sup>722</sup> Machen J, Whitefield M. Efficacy of a proprietary ibuprofen gel in soft tissue injuries : a randomised, double blind placebo controlled study. *Int J Clin Pract* 2002;56(2):102-6
- <sup>723</sup> Kim MK, Strait RT, Sato TT, Hennes HM. A randomized clinical trial of analgesia in children with acute abdominal pain. *Pediatr Emerg Med* 2002;9(4):281-7
- <sup>724</sup> Green R, Bulloch B, Kabani A, Hancock BJ, Tenenbein M. Early analgesia for children with acute abdominal pain. *Pediatrics*. 2005;116:978-83
- <sup>725</sup> Kokki H, Lintula H, Vanamo K, Heiskanen M, Eskelinen M. Oxycodone vs Placebo in Children With Undifferentiated Abdominal Pain A Randomized, Double-blind Clinical Trial of the Effect of Analgesia on Diagnostic Accuracy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:320-5
- <sup>726</sup> Bailey B, Bergeron S, Gravel J, Bussieres JF, Bensoussan A. Efficacy and impact of intravenous morphine before surgical consultation in children with right lower quadrant pain suggestive of appendicitis: a randomized controlled trial. *Ann. Emerg. Med* 2007; 50:371-8
- <sup>727</sup> Thomas SH, Silen W. Effect on diagnostic efficiency of analgesia for undifferentiated abdominal pain. *Br J Surg*;90(1):5-9
- <sup>728</sup> Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, Shojania KG. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain ? *JAMA* 2006 ;296(14):1764-74
- <sup>729</sup> Manterola C, Astudillo P, Losada H, Pineda V, Sanhueza A, Vial M. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD005660
- <sup>730</sup> ANDEM, Serv. Ref. Med., 159 rue Nationale, 75013 Paris. Appendicite : recommandations et références médicales. *ANDEM* 1997;21,0:50-70
- <sup>731</sup> Kim MK, Galustyan S, Sato TT. Analgesia for children with abdominal pain : a survey of pediatric emergency physicians and pediatric surgeons. *Pediatrics* 2005;112:1122-6
- <sup>732</sup> Green RS, Kabani A, Dostmohamed H, Tenenbein M. Analgesic use in children with acute abdominal pain. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(11):725-9
- <sup>733</sup> Goldman R D, Crum D, Bromberg R, Rogovik A, and Langer J C. Analgesia administration for acute abdominal pain in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:18-21
- <sup>734</sup> Goldman R D, Narula N, Klein Kremer A, Finkelstein Y, Rogovik, A. Predictors for opioid analgesia administration in children with abdominal pain presenting to the emergency department. *Clin J Pain* 2008;24:11-5
- <sup>735</sup> Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein J, Ben-Zvi N, Freedman LS, Branski D. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer* 2001;92:684-90
- <sup>736</sup> Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG,

---

Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590-8

<sup>737</sup> Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane 2007Database Syst Rev.*:CD000978.,

<sup>738</sup> Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37:2056-63

<sup>739</sup> Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025

<sup>740</sup> Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *J Pain* 2007; 8:187-207

<sup>741</sup> Cubukcu CE, Sevinir B. Debridement could be a solution to promote healing of established oral mucositis in children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2007;8:105-12

<sup>742</sup> Smith M, Wolfram W, Rose R. Toxicity-Seizures in an infant caused by (or related to) oral viscous lidocaine use. *J Emerg Med* 1992;10: 587-5

<sup>743</sup> Puczynski MS, Ow EP, Rust C. Cardiopulmonary arrest due to misuse of viscous lidocaine. *Arch Otolaryngol* 1985;111:768-9

<sup>744</sup> Nisse P, Lhermitte M, Dherbecourt V, Fourier C, Leclerc F, Houdret N, Mathieu-Nolf M. Fatal intoxication after accidental ingestion of viscous 2% lidocaine in a young child. *Acta Clin Belg Suppl* 2002;51-3

<sup>745</sup> Gonzalez del Rey J, Wason S, Druckenbrod RW. Lidocaine overdose: another preventable case? *Pediatr Emerg Care* 1994;10:344-6

<sup>746</sup> Yamashita S, Sato S, Kakiuchi Y, Miyabe M, Yamaguchi H. Lidocaine toxicity during frequent viscous lidocaine use for painful tongue ulcer. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:543-5

<sup>747</sup> Elad S, Cohen G, Zylber-Katz E, Findler M, Galili D, Garfunkel AA, Or R. Systemic absorption of lidocaine after topical application for the treatment of oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *J Oral Pathol Med*1999;28:170-2

<sup>748</sup> Mackie AM, Coda BC, Hill HF. Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. *Pain* 1991;46:265-9

<sup>749</sup> Dunbar PJ, Buckley P, Gavrin JR, Sanders JE, Chapman CR. Use of patient-controlled analgesia for pain control for children receiving bone marrow transplant. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:604-11

<sup>750</sup> Collins JJ, Geake J, Grier HE, Houck CS, Thaler HT, Weinstein HJ, Twum-Danso NY, Berde CB. Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone. *J Pediatr* 1996;129:722-8

<sup>751</sup> Duval M, Legrand F, Faye A, Escot A, Vernois S, Rohrlisch P, Wood C, Bockenmeyer J, Vilmer E. Patient-controlled analgesia for prolonged pain in the child. An open-label feasibility study of a standardized method. *Arch Pediatr* 2000;7:474-80

<sup>752</sup> Flogegard H, Ljungman G. Characteristics and adequacy of intravenous morphine infusions in children in a paediatric oncology setting. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:233-8

- 
- <sup>753</sup> Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med* 2004;7:419-22
- <sup>754</sup> Collins JJ, Dunkel IJ, Gupta SK, Inturrisi CE, Lapin J, Palmer LN, Weinstein SM, Portenoy RK. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates. *J Pediatr* 1999;134:319-23
- <sup>755</sup> Ruggiero A, Barone G, Liotti L, Chiaretti A, Lazzareschi I, Riccardi R. Safety and efficacy of fentanyl administered by patient controlled analgesia in children with cancer pain. *Support Care Cancer* 2007;15:569-73
- <sup>756</sup> Schmid I, Schmitt M, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D, Stachel D. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur J Cancer* 2006;42:205-11
- <sup>757</sup> Fridh G, Koch G. Effect of a mouth rinse containing amyloglucosidase and glucose oxidase on recurrent aphthous ulcers in children and adolescents. *Swed Dent J* 1999;23:49-57
- <sup>758</sup> Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane 2007Database Syst Rev.*:CD001973
- <sup>759</sup> Syrjala KL, Cummings C, Donaldson GW. Hypnosis or cognitive behavioral training for the reduction of pain and nausea during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain* 1992;48:137-46
- <sup>760</sup> Syrjala KL, Donaldson GW, Davis MW, Kippes ME, Carr JE. Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain* 1995; 63:189-98
- <sup>761</sup> Genot MT, Klastersky JB. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology*. 2005;17(3):236-40
- <sup>762</sup> Berger A, Henderson M, Nadoolman W, Duffy V, Cooper D, Saberski L, Bartoshuk L. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:243-8
- <sup>763</sup> Malik IA, Moid I, Haq S, Sabih M. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the role of tetrachlorodecaoxide in the management of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:82-7
- <sup>764</sup> Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, Shiba G, Larson P. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:39-47
- <sup>765</sup> Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Gozza A, Pastrone I, Rosso M, Rosso R. Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Anticancer Res* 2001;21:3707-10
- <sup>766</sup> Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, Wiltschke C, Zielinski CC. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001;37:1994-2002
- <sup>767</sup> Valcarcel D, Sanz MA, Jr., Sureda A, Sala M, Munoz L, Subira M, Laborda R, Clopes A, Sierra J. Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:783-7

- 
- <sup>768</sup> Cerchiotti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menendez PR, Pogany CE, Roth BM. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;95:2230-6
- <sup>769</sup> Cella D, Pulliam J, Fuchs H, Miller C, Hurd D, Wingard JR, Sonis ST, Martin PJ, Giles F. Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:406-12
- <sup>770</sup> Slatkin NE, Rhiner M. Topical ketamine in the treatment of mucositis pain. *Pain Med* 2003;4:298-303
- <sup>771</sup> Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Oral doxepin rinse: the analgesic effect and duration of pain reduction in patients with oral mucositis due to cancer therapy. *Anesth Analg* 2006;103:465-70
- <sup>772</sup> Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37:632-7
- <sup>773</sup> Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Management of pain in cancer patients with oral mucositis: follow-up of multiple doses of doxepin oral rinse. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:111-4
- <sup>774</sup> Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007;15:427-40
- <sup>775</sup> Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, placebo-controlled trial of Saporis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109:322-31
- <sup>776</sup> Strupp C, Sudhoff T, Germing U, Hunerliturkoglu A, Schneider P, Niederste-Hollenberg A, Heyll A, Aul C. Transdermal fentanyl during high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Oncol Rep* 2000;7:659-61
- <sup>777</sup> Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Chae YS, Bae NY, Kim SY, Lee KB. Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4488-91
- <sup>778</sup> Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;153:521-5
- <sup>779</sup> Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:456-7
- <sup>780</sup> Mizrahi B, Golenser J, Wolnerman JS, Domb AJ. Adhesive tablet effective for treating canker sores in humans. *J Pharm Sci* 2004;93:2927-35
- <sup>781</sup> Arikan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc C. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:1-5
- <sup>782</sup> Toida M, Watanabe F, Goto K, Shibata T. Usefulness of low-level laser for control of painful stomatitis in patients with hand-foot-and-mouth disease. *J Clin Laser Med Surg*. 2003;21(6):363-7

- 
- <sup>783</sup> Kreisler MB, Haj HA, Noroozi N, Willershausen B. Efficacy of low level laser therapy in reducing postoperative pain after endodontic surgery - a randomized double blind clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(1):38-41
- <sup>784</sup> Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-46
- <sup>785</sup> Bensadoun RJ, Le Page F, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, Poissonnet G, Dassonville O, Demard F. Radiation-induced mucositis of the aerodigestive tract: prevention and treatment. MASCC/ISOO mucositis group's recommendations. *Bull Cancer* 2006;93:201-11
- <sup>786</sup> Delorme T, Wood C, Bartillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D, Alibeu JP, Ricard C, Suc A, Boureau F, Roiusmans S, Patte R, Vullemin N, Torloting G, Larue F, Lassauniere JM, Collin E. 2003 clinical practice guideline: Standards, Options and Recommendations for pain assessment in adult and children with cancer (summary report). *Bull Cancer* 2004;91:419-30
- <sup>787</sup> Gandemer V, Le Deley MC, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M, De Lumley L, Hartmann O, Mechinaud F, Sirvent N, Orbach D, Doireau V, Boutard P, Dalle JH, Reguerre Y, Pautard B, Aubier F, Schneider P, Suc A, Couillaut G, Schmitt C. Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:86-94
- <sup>788</sup> Recommandations de Bonne Pratique : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. Février 2007 : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)
- <sup>789</sup> Zier JL, Kvam KA, Kurachek SC, Finkelstein M. Sedation with nitrous oxide compared with no sedation during catheterization for urologic imaging in children. *Pediatr Radiol.* 2007;37(7):678-84
- <sup>790</sup> Keidan I, Zalansky R, Weinberg M, Ben Shlush A, Jacobson JM, Augarten A, Mor Y. Sedation during voiding cystourethrography : comparison of the efficacy and safety of using oral midazolam and continuous flow nitrous oxide. *J Urol* 2005; 174:1598-600
- <sup>791</sup> Schmit P, Le Dosseur P. Prise en charge de la douleur en radiologie pédiatrique. 11<sup>ème</sup> journée UNESCO. La douleur de l'enfant, quelles réponses ? 13 décembre 2000
- <sup>792</sup> Bolitt K, Garrido S. Succès de l'utilisation du MEOPA au cours des cystographies rétrogrades. 15<sup>ème</sup> journée UNESCO. La douleur de l'enfant, quelles réponses ? 6 février 2004
- <sup>793</sup> Vaughan M, Paton EA, Bush A, Pershad J. Does lidocaine gel alleviate the pain of bladder catheterization in young children ? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005 ;116(4):917-20
- <sup>794</sup> Gerard LL, Cooper CS, Duethman KS, Gordley BM, Kleiber CM. Effectiveness of lidocaine lubricant for discomfort during pediatric urethral catheterization. *J Urol.* 2003;170(2pt1):564-7
- <sup>795</sup> McCullough S, Halton T, Mowbray D, Macfarlane PI. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):100-3
- <sup>796</sup> Nott MR, Hughes JH. Topical anesthesia for the insertion of nasogastric tubes. *Eur J Anesthesiol* 1995; 12 : 287-90
- <sup>797</sup> Wolfe TR, Fosnocht DE, Linscott MS. Atomized lidocaine as topical anesthesia for nasogastric tube placement: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000; 35 : 421-5
- <sup>798</sup> Ducharme J, Matheson K. What is the best topical anesthetic for nasogastric insertion ? A comparison of lidocaine gel, lidocaine spray and atomised cocaine. *J Emerg Nurs* 2003 ; 29 : 427-30.

- 
- <sup>799</sup> Cullen L, Taylor D, Taylor S, Chu K. Nebulized lidocaine decreases the discomfort of nasogastric tube insertion : A randomised, double-blind trial. *Ann emerg med* 2004; 44(2):131-7.
- <sup>800</sup> Singer AJ, Konia N. Comparison of topical anesthetics and vasoconstrictors vs lubricants prior to nasogastric intubation: a randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med*. 1999;6(3):184-90
- <sup>801</sup> Spektor M, Kaplan J, Kelley J, Wheary J, Dalsey W. Nebulized or sprayed lidocaine as anesthesia for nasogastric intubations. *Acad Emerg Med*. 2000;7(4):406-8
- <sup>802</sup> Ozucelik DN, Karaca MA, Sivri B. Effectiveness of pre-emptive metoclopramide infusion in alleviating pain, discomfort and nausea associated with nasogastric tube insertion: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1422-7
- <sup>803</sup> Platt OS. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325(1):11-6
- <sup>804</sup> Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Recommandation pour la pratique clinique. Haute Autorité de Santé. *J Ped Puér* 2006 ;19:71-84 - <http://www.has-sante.fr>
- <sup>805</sup> Dunlop RJ, Bennett KC. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003350
- <sup>806</sup> Grisham JE, Vichinsky EP. Ketorolac versus meperidine in vaso-occlusive crisis: A study of safety and efficacy. *Int J Pediatr Hematol/oncolo* 1996;3[4]:239-47
- <sup>807</sup> Hardwick W.E.. Effect of ketorolac in pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(3):179-82
- <sup>808</sup> Beiter J.L. Intravenous ketorolac in the emergency department management of sickle cell pain and predictors of its effectiveness. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(4):496-500
- <sup>809</sup> Eke FU. An open comparative study of dispersible piroxicam versus soluble acetylsalicylic acid for the treatment of osteoarticular painful attack during sickle cell crisis. *Trop Med Int Health* 2000;5(2): 81-4
- <sup>810</sup> Jacobson SJ. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle- cell disease in children. *Lancet* 1997;350:1358-61
- <sup>811</sup> Melzer-Lange MD. Patient-controlled analgesia for sickle cell pain crisis in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(1):2-4
- <sup>812</sup> Trentadue NO, Kachoyeanos MK, Lea G. A comparison of two regimens of patient-controlled analgesia for children with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 1998;13(1):15-9
- <sup>813</sup> Robieux IC. Analgesia in children with sickle cell crisis: comparison of intermittent opioids vs. continuous intravenous infusion of morphine and placebo-controlled study of oxygen inhalation. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9(4):317-26
- <sup>814</sup> Buchanan, I.D., M. Woodward, and G.W. Reed, Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(5):716-24
- <sup>815</sup> Finkelstein Y. Is morphine exposure associated with acute chest syndrome in children with vaso-occlusive crisis of sickle cell disease? A 6-year case-crossover study. *Clin Ther* 2007;29(12):2738-43
- <sup>816</sup> Kopecky EA. Systemic exposure to morphine and the risk of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(3):140-6

- 
- <sup>817</sup> Dampier CD. Intravenous morphine pharmacokinetics in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1995;126(3):461-7
- <sup>818</sup> Darbari DS. Pharmacogenetics of morphine: Potential implications in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2008 ;83(3):233-6
- <sup>819</sup> Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1994;330(11):733-7
- <sup>820</sup> Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood*. 1998;92(9):3082-9
- <sup>821</sup> Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1006-12
- <sup>822</sup> Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1006-12
- <sup>823</sup> Zipursky A. Oxygen therapy in sickle cell disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14(3):222-8
- <sup>824</sup> Weiner DL. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *Jama* 2003;289(9):1136-42
- <sup>825</sup> Yaster M. Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 1994;93(2):310-5
- <sup>826</sup> Davies S, Olujuhunge A. Hydroxyurea for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD002202
- <sup>827</sup> Duval M, Legrand F, Faye A, Escot A, Vernois S, Röhrlich P, Wood C, Bockenmeyer J, Vilmer E. Patient-controlled analgesia for prolonged pain in the child. An open-label feasibility study of a standardized method. *Arch Pediatr* 2000;7:474-80