Sédation en réanimation pédiatrique
IV ou inhalée ?

Jordi MIATELLO

Réanimation pédiatrique et néonatale

Hôpital Bicêtre

GHU AP-HP. Université Paris-Saclay

☑ Lien d'intérêt potentiel :

Investigateur principal France pour l’étude IsoComfort (Sedana Medical AB)

RESEARCH Open Access

Pain and sedation management and monitoring in pediatric intensive care units across Europe: an ESPNIC survey

- 215 PICUs
- 27 pays
- Enquête en ligne
- Grande hétérogénéité dans le choix des molécules et des posologies

Characteristics	Total responders $n=215$	PICUs < 450 admissions/ year $n=117$	PICUs ≥ 450 admissions/ year $n=98$	p value
Drug used as first choice for continuous analgosedation[a]				
Benzodiazepines				
a. Midazolam	153 (71)	90 (77)	63 (65)	0.042
b. Lorazepam	–	–	–	–
Alpha 2 agonists				
a. Dexmedetomidine	24 (11)	12 (10)	12 (12)	0.645
b. Clonidine	14 (7)	8 (7)	6 (6)	0.832
Others				
a. Ketamine	18 (8)	2 (2)	16 (16)	0.000
b. Propofol	5 (2)	3 (3)	2 (2)	1.000
c. Thiopentone	2 (1)	1 (1)	1 (1)	1.000
d. Chloral Hydrate	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1.000
Drugs used in combination as first choice				
Fentanyl and midazolam	81 (38)	54 (46)	27 (28)	0.004
Morphine and midazolam	36 (17)	20 (17)	16 (16)	0.881
Sufentanil and midazolam	24 (11)	10 (9)	14 (14)	0.199
Fentanyl and ketamine	12 (6)	0 (0)	12 (12)	0.000
Morphine and dexmedetomidine	9 (4)	3 (3)	6 (6)	0.306
Morphine and clonidine	9 (4)	5 (4)	4 (4)	1.000

Daverio et al., Critical Care, 2022

Sedation, Analgesia and Neuromuscular Blockade: an Assessment of Practices from 2009-2016 in a National Sample of 66,443 Pediatric Patients Cared for in the Intensive Care Unit.

Medication Class	Overall N (%) *Duration (hours, (IQR))*	Age <1mo N (%) *Duration (hours, (IQR))*	Age 1mo - <2 yrs N (%) *Duration (hours, (IQR))*	Age 2 yrs - <6 yrs N (%) *Duration (hours, (IQR))*	Age 6 yrs - <13 yrs N (%) *Duration (hours, (IQR))*	Age 13 yrs - <22 yrs N (%) *Duration (hours, (IQR))*
Lorazepam	9362 (14.1))	1984 (7.9)	2222 (22.7)	1095 (18.5)	1197 (17.4)	3749 (19.9)
	23 (3-91)	*28 (1-159)*	*33 (2-100)*	*11 (1-45)*	*9 (1-45)*	*10 (1-41)*
Propofol	8792 (13.2)	1083 (4.3)	1478 (15.1)	1042 (17.6)	`1422 (20.7)	3767 (20.0)
	2 (1-15)	*1 (0-1)*	*1 (0-2)*	*1 (0-5)*	*1 (0-4.8)*	*2 (1-17)*
Diphenhydramine	6896 (10.4)	176 (0.1)	760 (7.8)	816 (13.8)	1208 (17.6)	3936 (20.9)
	15 (3-46)	*7 (0.8-66)*	*5 (1-36)*	*5 (1-40.5)*	*9 (1-42)*	*7 (1-30)*
Ketamine	2800 (4.2)	381 (1.5)	754 (7.7)	474 (8.0)	490 (7.1)	701 (3.7)
	2 (1-6)	*1 (0-2)*	*1 (0-4)*	*1 (1-4)*	*1 (0-4)*	*1 (0-3)*
Phenobarbital	2622 (3.9)	1179 (4.7)	743 (7.6)	265 (4.5)	237 (3.5)	198 (1.1)
	57 (16-188)	*74 (9-233)*	*31 (3-123)*	*17 (2-52)*	*34 (9-84)*	*26.5 (2-90)*
Diazepam	2188 (3.3)	37 (0.1)	235 (2.4)	293 (5.0)	542 (7.9)	1081 (5.7)
	37 (11-90)	*6 (1-72)*	*4 (1-39)*	*6 (1-36)*	*18 (2-45)*	*17 9(1-42)*
Dexmedetomidine	2003 (3.0)	213 (0.9)	607 (6.2)	313 (5.3)	329 (4.8)	541 (2.9)
	24 (7-52)	*5 (0-44)*	*23 (1-50)*	*14 (1-33)*	*6 (1-30)*	*10 (1-32)*
Midazolam	14395 (21.7)	3070 (12.3)	3107 (31.7)	1702 (28.8)	1901 (27.7)	4615 (24.5)
	7 (2-69)	*10 (1-114)*	*7 (1-77)*	*2 (1-22)*	*1 (0-12)*	*1 (0-6)*

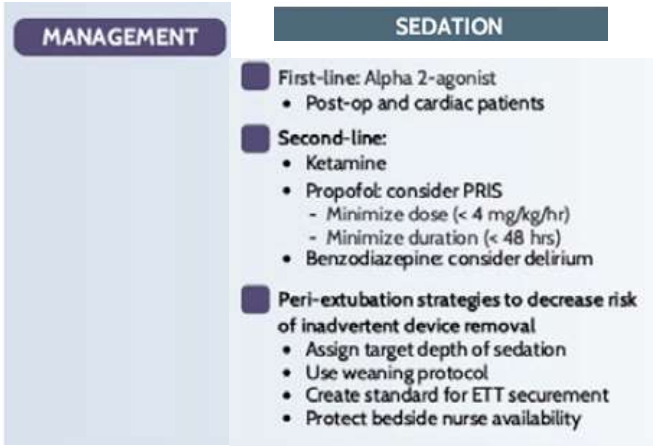
- 161 PICU, 66 443 patients
- Malgré mise en garde FDA pour les moins de 3 ans (effet négatif sur développement cérébral)
  - Propofol 19,4 %
  - Kétamine 8,2 %
  - BZD 17,5 %
- Propofol : 3ème sédatif le plus utilisé

Patel AK, PCCM, 2020

2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility

Méthode GRADE

Recommendations	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
7) *We suggest* the use of alpha$_2$-agonists as the primary sedative class in critically ill pediatric patients requiring MV.	Conditional	Low
8) *We recommend* that dexmedetomidine be considered as a primary agent for sedation in critically ill pediatric post-operative cardiac surgical patients with expected early extubation.	Strong	Moderate
9) *We suggest* the use of dexmedetomidine for sedation in critically ill pediatric postoperative cardiac surgical patients to decrease the risk of tachyarrhythmias.	Conditional	Low
10) *We suggest* that continuous propofol sedation at doses less than 4 mg/kg/hr (67 µg/kg/min) and administered for less than 48 hr may be a safe sedation alternative to minimize the risk of propofol-related infusion syndrome development.	Conditional	Low
11) Short term (< 48 hr) continuous propofol sedation may be a useful adjunct during the periextubation period to facilitate weaning of other analgosedative agents prior to extubation.	Good practice	
12) *We suggest* consideration of adjunct sedation with ketamine in patients who are not otherwise at an optimal sedation depth.	Conditional	Low



Smith H. et al., PCCM, 2022

REVIEW Open Access

Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit

- Méthode GRADE
- Panel d'experts

Recommendation 1:
As a first-line strategy, we suggest optimizing analgesia using opiates and adopting alpha agonists as sedative agents, considering benzodiazepines a second-line.
Strength of recommendation: Moderate

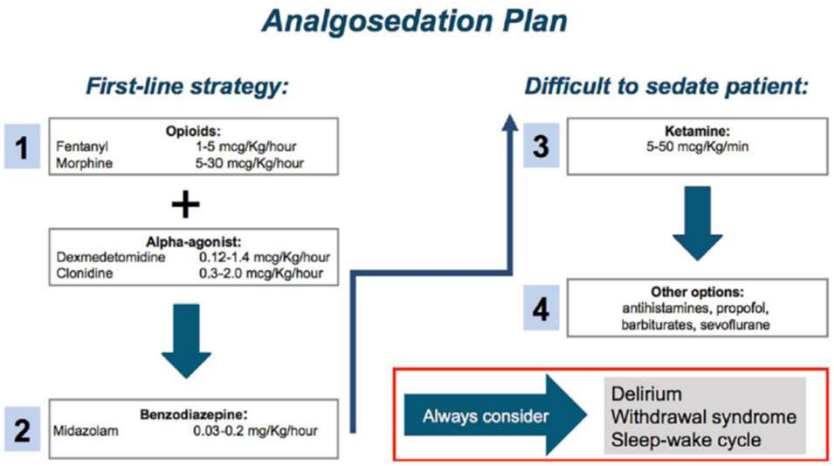
Recommendation 4:
In difficult analgesia/sedation we suggest using ketamine, due to its good safety profile.
Strength of recommendation: Weak

Recommendation 8:
We recommend working on modifiable risk factors, particularly reducing the use of benzodiazepines.
Strength of recommendation: Strong

Amigoni et al., JAACC, 2022

REVIEW

Analgesia and sedation in critically ill pediatric patients: an update from the recent guidelines and point of view



Analgesic	Side effects	Potential long-term outcome
Fentanyl	Respiratory depression, chest wall rigidity	Cerebellar volume growth reduction, sensory, motor and cognitive impairments
Morphine	Respiratory depression, hypotension, retention urinary, gastrointestinal dysmotility, spasm of the ducts biliary	No detrimental long-term neurological effects have been confirmed
Remifentanil	Apnea, chest wall rigidity, rapid tachyphylaxis	
Sufentanil	Apnea, chest wall rigidity, hypotension, bradycardia	
Paracetamol	Rare, risk of liver injury	
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	Renal injury, gastrointestinal injury, bleeding events	
Sedative	**Side effects**	**Potential long-term outcome**
Dexmedetomidine	Hypotension, bradycardia hypertension, hypo/hyperglycemia, atrio-ventricular block	Neuroprotection
Clonidine	Hypotension, bradycardia, hypertensive rebound	
Midazolam	Hypoventilation, bradycardia, hypotonia. Hypotension and decreased mean cerebral blood flow from bolus	Outcomes of intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia. Hippocampal growth reduction, lower neurocognitive scores
Ketamine	Sialorrhea, delirium, hallucinations, hypertonia	Neurotoxic to developing brain in absence of noxious stimuli
Propofol	Hypotension, metabolic acidosis, hyperkalemia, rhabdomyolysis, bradycardia, apnea	

Mondardini et al., Eur J Ped, 2023

Choix de l'agent analgésique ?

- Pharmacocinétique
  - Rémifentanil : sevrage de la ventilation mécanique plus rapide (faible accumulation)
  - MAIS risque d'apparition rapide de tolérance et d'hyperalgésie

	Fentanyl group ($n = 12$)	Remifentanil group ($n = 11$)
Extubation time (min)	1,379 ± 1,849 782.5 (range 33–6,647)	257 ± 566 80.0 (range 7–1,940)
Duration of opioid infusion (h)	39.4 ± 30.4 25.5 (range 6.9–96.0)	64.5 ± 32.5 71.7 (range 12.3–103.8)
Cumulated opioid dose averaged per hour (μg/kg/h)	4.9 ± 1.9 4.3 (range 2.5–8.0)	13.8 ± 5.1 13.7 (range 6.9–21.8)
Duration of midazolam infusion (h)	39.4 ± 30.4 25.5 (range 6.2–96.0)	64.5 ± 32.5 71.7 (range 12.3–103.8)
Cumulated midazolam dose averaged per hour (μg/kg/h)	86.5 ± 130.3 50.0 (range 33.3–500)	47.9 ± 7.3 50.0 (range 27.4–54.7)
Serum midazolam concentration prior to cessation of the study medication (mg/l)	0.59 ± 0.87 0.22 (range 0.02–2.90)	0.54 ± 0.68 0.20 (range 0.05–2.40)

Welzing et al., ICM, 2012

- Pharmacogénétique
  - Variabilité individuelle de réponse
  - Développement de douleur chronique

Table 1. Shortlist of candidate genes for PGx opioids.[a]

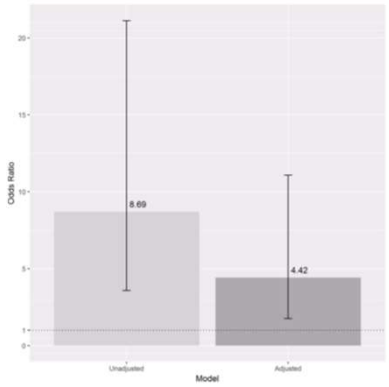
Gene[b]	Chromosome	SNP	rs number	Frequency (%) Africans	Frequency (%) Asians	Frequency (%) Whites	Opioid associated with genetic variant
CYP2D6	22	PM	–	1	1	10	Codeine, hydrocodone, oxycodone, tramadol
		UM	–	20	2	2	Codeine, hydrocodone, oxycodone, tramadol
OPRM1	6	118A>G	rs1799971	(G)[c] 1	(G) 39	(G) 16	Morphine, fentanyl, oxycodone, alfentanil, opioids
COMT	22	472G>A	rs4680	(A) 28	(A) 28	(A) 50	Morphine, remifentanil, opioids
		408C>G	rs4818	(G) 17	(G) 34	(G) 40	Morphine, remifentanil, opioids
		186C>T	rs4633	(T) 29	(T) 27	(T) 50	Morphine, remifentanil, opioids
SLC22A1	6	(*2) Met420del	rs72552763				Codeine, tramadol, morphine
		(*3) 181C>T	rs12208357	(T) 0.4	(T) 0	(T) 6	Codeine, tramadol, morphine
		(*4) 1201G>A	rs34130495	(T) 0.3	(T) 0	(T) 2	Codeine, tramadol, morphine
		(*5) 1393G>A	rs34059508	(A) 0	(A) 0	(A) 2	Codeine, tramadol, morphine
		(*6) 262T>C	rs55918055	(C) 0	(C) 0	(C) 0.3	Codeine, tramadol, morphine
ABCC3	17	−211C>T	rs4793665	(C) 41	(C) 14	(C) 44	Morphine
CYP3A4	7	(*1G) 20230G>A	rs2242480	(A) 85	(A) 27	(A) 8	Fentanyl
		(*22) 15389C>T	rs35599367	(T) 0.08	(T) 0	(T) 5	Fentanyl
CYP3A5	7	(*3) 6986A>G	rs776746	(A) 82	(A) 29	(A) 6	Fentanyl
UGT2B7	4	−900G>A	rs7438135	(G) 23	(G) 28	(G) 49	Morphine
		IVS1 + 985A>G	rs62298861	(G) 27	(G) 4	(G) 16	Morphine
ABCC1	7	1236C>T	rs1128503	(T) 14	(T) 63	(T) 42	Fentanyl, morphine, oxycodone
		2677G>T/A	rs2032582	(G) 0	(G) 38	(G) 53	Fentanyl, morphine, oxycodone
		3435C>T	rs1045642	(T) 15	(T) 40	(T) 52	Fentanyl, morphine, oxycodone
KCNJ6	21	−1250G>A	rs6517442	(G) 6	(G) 31	(G) 32	Morphine, remifentanil, opioids
		1032A>G	rs2070995	(A) 0.6	(A) 36	(A) 20	Morphine, opioids

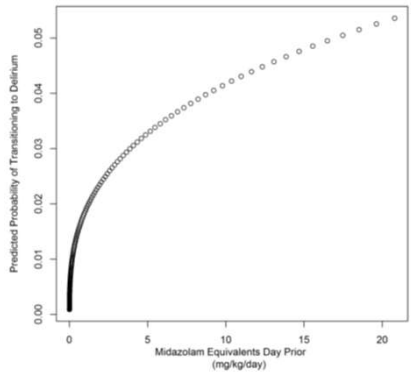
[a] MAF = minor allele frequency derived from dbSNP (NCBI).
[b] Genes are sorted based on relative importance and evidence for application in clinical practice.
[c] Capital letters in parentheses indicate variant.

Matic et al., Clin Chem, 2017

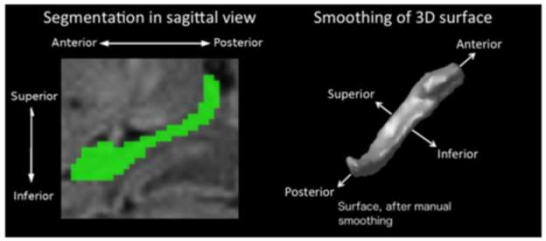
Hypnotique : benzodiazépines ?

Délirium

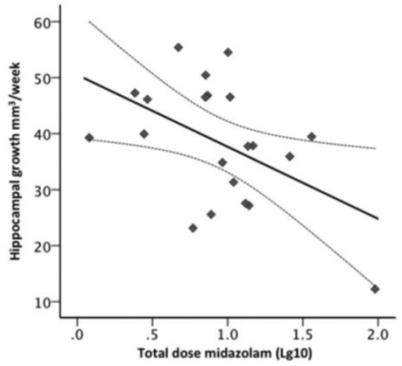




Devenir neurodéveloppemental



24-32 SA



- Alerte de la FDA en 2017

Attention à la sédation prolongée ou multiple chez l'enfant de moins de 3 ans

- Guidelines récentes
  - Réduire l'utilisation de BZD
  - Surtout en perfusion continue
  - Attention aux posologies et aux durées de traitement

Mody et al., CCM, 2018
Duerden et al, Annals Neurol, 2016

Hypnotique : propofol ?

- Le propofol ne doit pas être utilisé en perfusion continue en pédiatrie

  Risque de syndrome de perfusion du propofol

- Dose inférieure à 4 mg/kg/h et < à 48 heures ?
- Monitorer ?

ECG continu, acide lactique, triglycérides, créatine kinase, créatinine sérique et fonction hépatique ?

ONLINE CLINICAL INVESTIGATIONS

Is Propofol a Friend or a Foe of the Pediatric Intensivist? Description of Propofol Use in a PICU*

Koriyama, Hiromi BScPharm[1,2]; Duff, Jonathan P. MD[3,4]; Guerra, Gonzalo Garcia MD, MSc[3,4]; Chan, Alice W. PharmD[5,6] for the Sedation Withdrawal and Analgesia Team

- Étude de cohorte descriptive rétrospective
- 233 perfusions
- Débit médian : 2,7 mg/kg/h (1,9–3,6 mg/kg/h)
- Durée moyenne perfusion : 10,3 h (+/- 6,7 h)
- Pas de PRIS, pas de décès

PCCM, 2014

Hypnotique : α -agonistes / dexmédétomidine ?

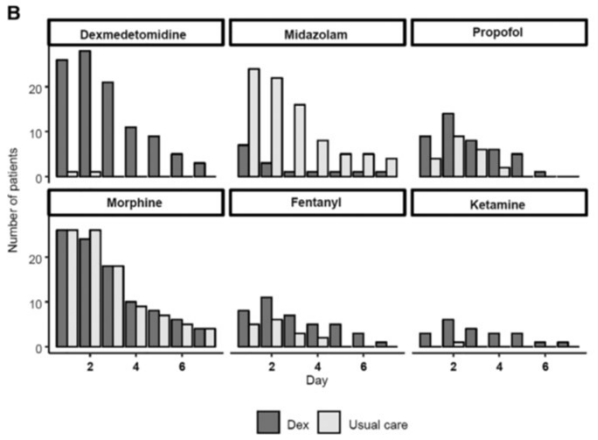
1ère ligne de sédation : peu d'études, données limitées

Dexmedetomidine Sedation in Mechanically Ventilated Critically Ill Children: A Pilot Randomized Controlled Trial

- Prospectif, randomisé contrôlé, en ouvert, < 16 ans, 60 patients
- Proportion de temps dans la fourchette de sédation cible sur 48h (échelle SBS)
- SBS ciblé sur **«sédation légère»**

- ➢ H48 : objectif SBS atteint pour 71 % avec DEX vs 58 % avec les traitements habituels (OR : 2.20; 95% CI, 1.03–4.72; p = 0.04)
- ➢ Temps pour atteindre l'objectif de SBS plus court avec DEX (median, 5.0h; IQR, 2.6–8.5h vs 9.0; 6.6–13.8; p = 0.02)

Clinical Outcomes	Dexmedetomidine, *n* = 29	Usual Care, *n* = 28	*p*
Time to randomization, hr, median (IQR)	6 (2–9)	3 (1–7)	0.2
Neuromuscular blockade, *n* (%)	20 (69.0)	17 (60.7)	0.4
Physical restraints, *n* (%)	10 (34.5)	7 (25.0)	0.4
Vasopressor, *n* (%)	9 (31.0)	12 (42.9)	0.4
Accidental device removal, *n* (%)	0	0	Not applicable
Renal replacement therapy, *n* (%)	0 (0.0)	4 (2.8)	0.2
Bradycardia, *n* (%)	9 (31.0)	0 (0.0)	0.002
Hypotension, *n* (%)	5 (17.2)	0 (0.0)	0.05
Withdrawal Assessment Tool-1 > 3, *n* (%)	5 (17.2)	3 (10.7)	0.5



Erickson et al., PCCM, 2020

Hypnotique : α -agonistes / dexmédétomidine ?

1ère ligne de sédation : peu d'études, données limitées

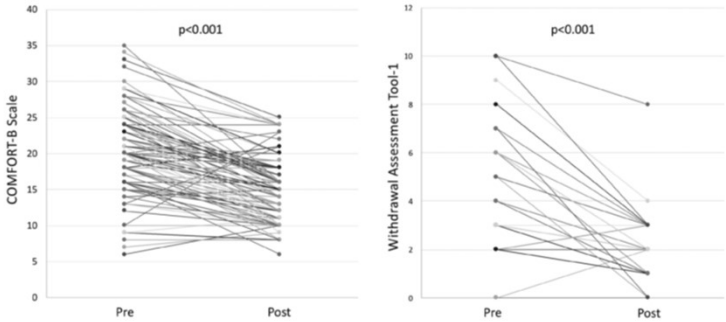
Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX)*

- Étude observationnelle prospective
- 163 patients, < 18 ans, > 24h de DEX

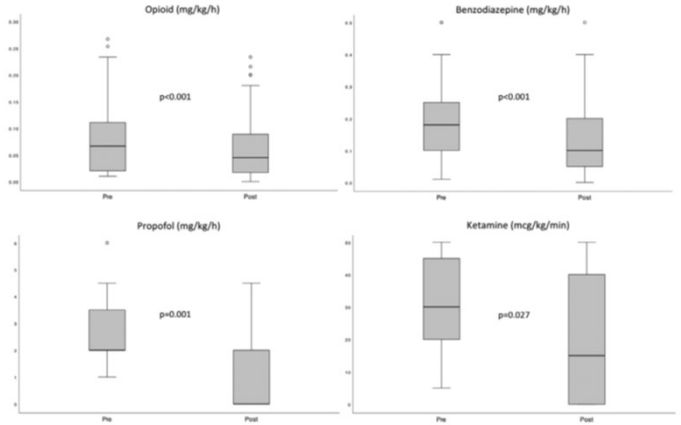
- 1ère indication : épargne médicamenteuse
- 33 patients en monothérapie par DEX
- Evènement hémodynamiques : 37 %, 9 % requérant une intervention

TABLE 4. Multivariate Model of Factors Associated With Hemodynamic Adverse Events in Patients Using Dexmedetomidine for Prolonged Sedation

Variables	OR	95% CI	p
Dexmedetomidine loading bolus	4.792	1.227–18.707	0.024
Dexmedetomidine maximum infusion dose (µg/kg/hr)			0.001
≤ 0.6	1.0	Reference group	–
> 0.6 and ≤ 0.8	1.813	0.757–4.340	0.182
> 0.8 and ≤ 1.2	0.593	0.213–1.656	0.319
> 1.2	5.442	1.948–15.205	0.001



Post = H24 du début de perfusion de DEX



Sperotto et al., PCCM, 2020

Hypnotique : α -agonistes / dexmédétomidine ?

Péri-opératoire de chirurgie cardiaque

Efficacy of dexmedetomidine in prevention of junctional ectopic tachycardia and acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: A meta-analysis

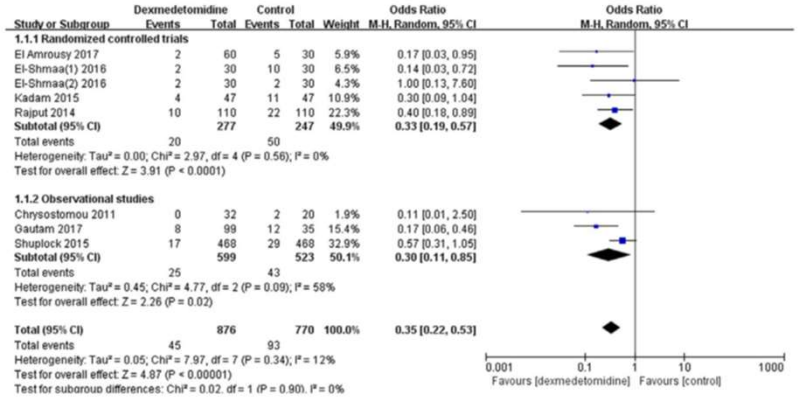


FIGURE 2 Dexmedetomidine decreased the incidence of postoperative junctional ectopic tachycardia. Abbreviations: CI: confidence interval; M-H: Mantel-Haensel

Li et al., Cong Heart Dis, 2018

VNI

Dexmedetomidine for Sedation During Pediatric Noninvasive Ventilation

Daniel B Eidman, Christie L Clauss, Sarah A Kelly, Joanna M Rhieu, Sarah McCollum, and Kevin G Couloures

- Rétrospectif
- 108 patients : 60 DEX, 48 pas de traitement

- ➢ DEX : réduit l'agitation
- ➢ Aucune différence sur le taux d'intubation à 6 heures (13,1 vs 12,4 %)

Respir Care, 2022

Hypnotique : α -agonistes / dexmédétomidine ?

Syndrome de sevrage

JPPT | Critical Care

Prolonged Dexmedetomidine Infusion and Drug Withdrawal In Critically Ill Children

Astrid S. Haenecour, MD; Winnie Seto, MSc; Charline M. Urbain, PhD; Derek Stephens, MSc; Peter C. Laussen, MD; and Corrine R. Balit, MD

- Rétrospectif
- 68 traitements , 52 patients, > 48h de DEX

- ➢ Incidence du syndrome de sevrage : 35 %
- ➢ Dose cumulée > 107 mcg/kg : sevrage plus probable soit 4 jours à 1 mcg/kg/h

Table 4. Significant Results of the Univariate Logistic Regression and the Multiple Logistic Regression for Risk Factors of Withdrawal From Dexmedetomidine

	Odds Ratio (95% CI)	p value
Univariate logistic regression		
Cumulative DEX dose before wean (mcg/kg)	1.005 (1.001, 1.010)	**0.039**
Duration of DEX before wean (hrs)	1.004 (0.998, 1.010)	0.158
Opioids duration prior to wean (days)	1.020 (1.001-1.037)	**0.033**
Multiple logistic regression		
Cumulative DEX dose before wean (mcg/kg)	1.005 (1.001, 1.010)	**0.032**
Opioids duration prior to wean (days)	1.020 (1.002, 1.038)	**0.028**

J Pediatr Pharmacol Ther, 2017

Hémodynamique

Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Marco Daverio, MD[1]; Francesca Sperotto, MD[1]; Lorenzo Zanetto, MD[2]; Nadia Coscini, MD[3]; Anna Chiara Frigo, MSc[4]; Maria Cristina Mondardini, MD[5]; Angela Amigoni, MD[1]

- 32 études, 3200 patients, monocentriques (97%), rétrospectives (88%)

- ➢ Bradycardie
  - ➢ Prévalence poolé : 2,6 %
  - ➢ Incidence poolée : 2,6 %
- ➢ Hypotension
  - ➢ Incidence poolée : 6,1 %

PCCM, 2020

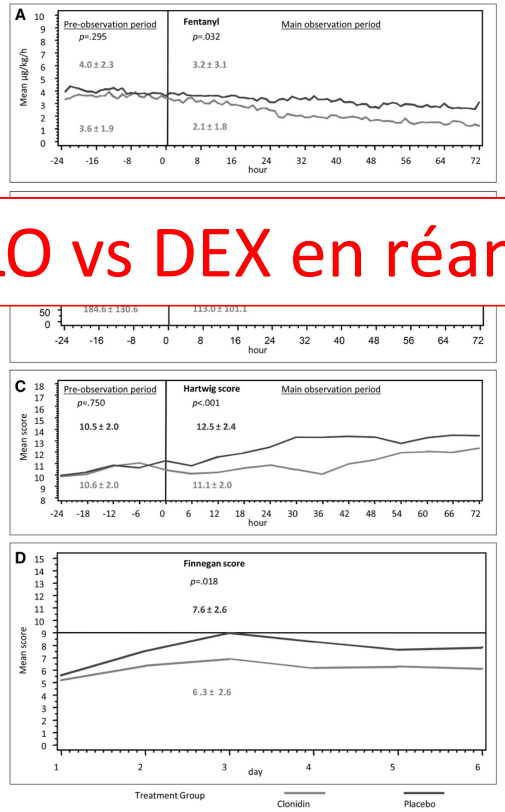
Hypnotique : α -agonistes / clonidine ?

Alternative efficace et moins coûteuse à la DEX

Continuous Infusion of Clonidine in Ventilated Newborns and Infants: A Randomized Controlled Trial*

- Prospective, double aveugle randomisée contrôlée, 2 nourrissons (< 2 ans)
- CLO 1 mcg/kg/h ou placebo
- Co analgo-sédation par MDZ et fentanyl pour score de Hartwig

➢ Effet uniquement chez le nouveau-né (dose ?)



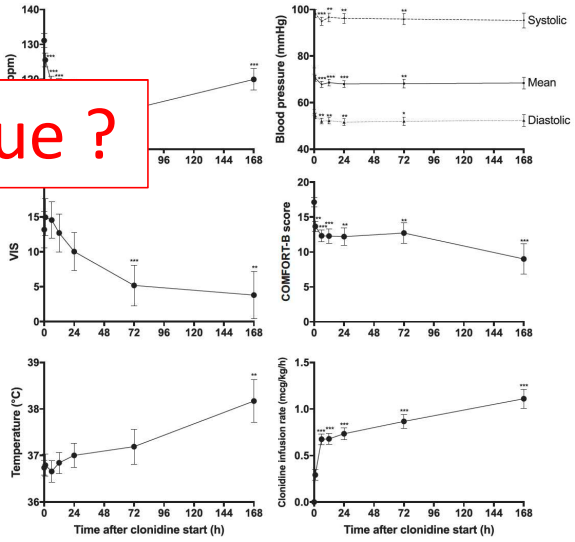
Hünseler et al., PCCM, 2014

Bonne tolérance hémodynamique

Hemodynamic Tolerance to IV Clonidine Infusion in the PICU*

- Analyse rétrospective de données prospectives

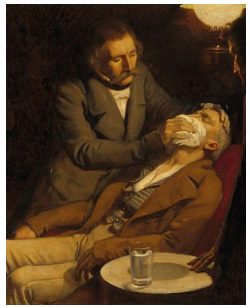
Prevalence of Hemodynamic Events	*n*	%
Bradycardia (*n* = 179[a])		
Moderate bradycardia[b]	115	64.3
Severe bradycardia[b]	72	40.2
Hypotension (*n* = 181[c])		
Systolic blood pressure	105	58
Mean blood pressure	90	49.7



Kleiber et al., PCCM, 2018

CLO vs DEX en réanimation pédiatrique ?

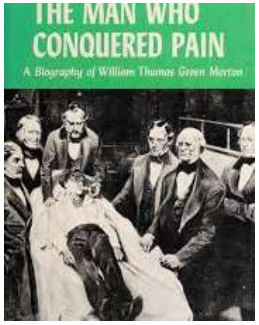
Gaz inhalés pour la sédation ?



Alternative aux agents IV ? Modalités ?

- En tant qu'agent unique
- En association avec des opioïdes
- En association avec d'autres agents hypnotiques
- Remplacement temporaire d'autres agents
  - Récupération des récepteurs
  - « drug holiday »





Avantages théoriques

- Dépression respiratoire minimale
- Pas de diminution de péristaltisme digestif
- Permet une extubation planifiée
- Permet un arrêt immédiat de la sédation
- Titration et monitoring facilité
- Indépendant de la fonction rénale et hépatique
- Pas de nécessité d'abord veineux
- Pénurie médicament sédatifs

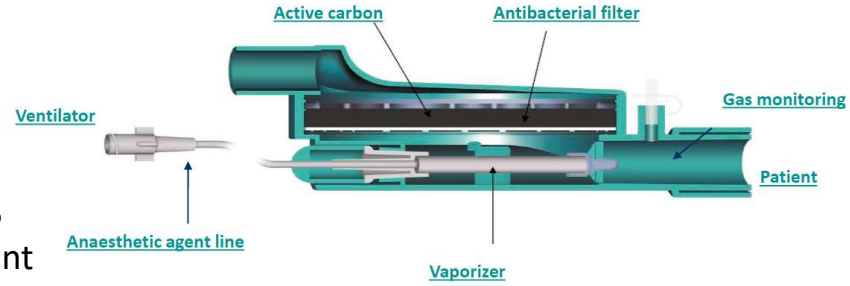
19ème : anesthésie volatile par chloroforme et éther
(Crawford Williamson Long, William Thomas Green Morton)

Anesthesia Conserving Device

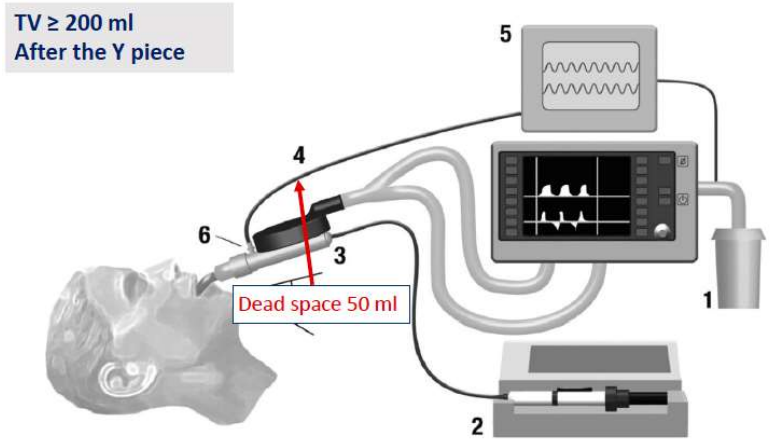
Mirus® (Pall Medical) / AnaConDa® (Sedana AB)



- Filtre antibactérien et antiviral
- Echangeur de chaleur et d'humidité
- Evaporation passive par buse poreuse
- Recyclage de la vapeur halogénée > 90 %
- Pas d'humidificateur-réchauffeur chauffant
- Espace mort 100 puis 50 ml

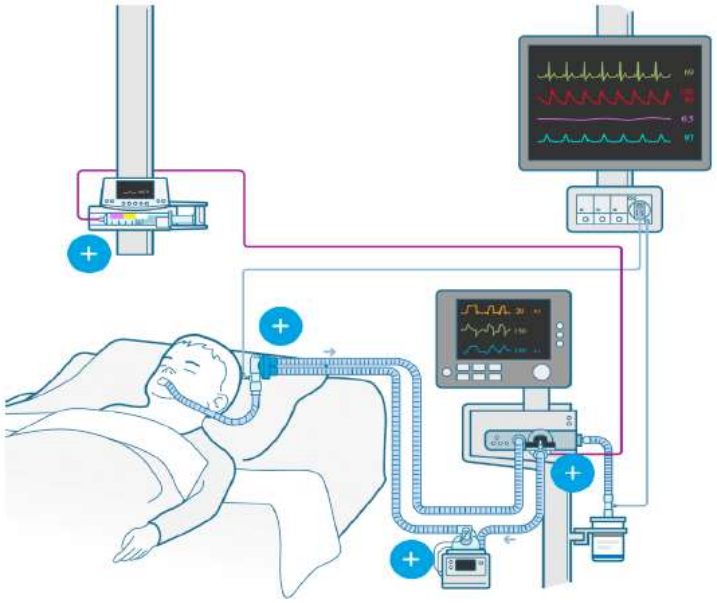




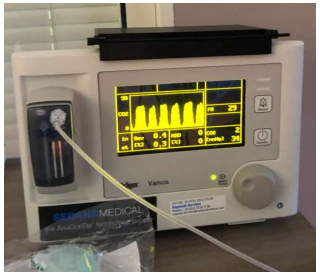


Chez l’enfant (Vt < 200 ml)

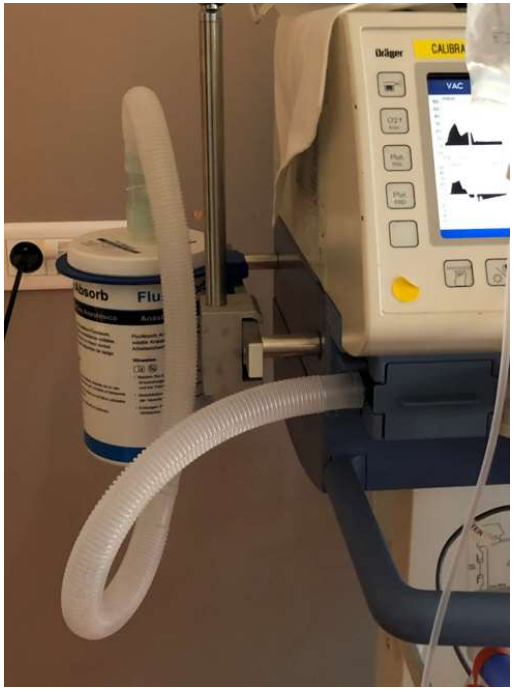
- Branche inspiratoire du fait de l’espace mort du dispositif
- Ligne de prélèvement de l’Etgaz au niveau de la pièce en Y
- Pas d’économie de gaz par réinhalation
- Algorithme de perfusion non valides







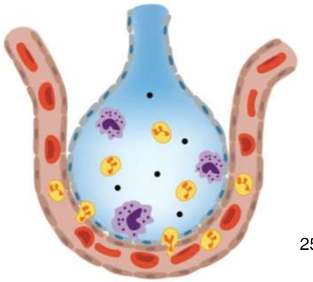


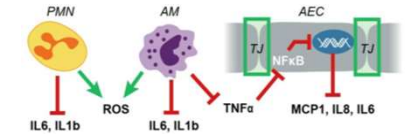




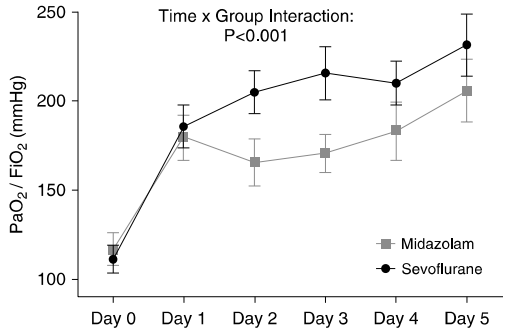
Données en réanimation adulte

- AAG et EME : proposés dans ces indications (case reports)
  - Bronchodilatateur
  - Burst suppression à l'EEG (posologie élevée), même si HTIC
- VNI pour AAG : oui mais risque de pollution
- Protection myocardique ?
- Sédation difficile ? Absence de tolérance et de tachyphylaxie,
  - Brulés, toxicomanes, douloureux chroniques
- Réduction durée de VM vs sédation IV (même propofol), qualité du réveil
- Amélioration de la survie des patients en réanimation ?
- ARDS : effet anti inflammatoire, anti œdémateux ? Diminution des marqueurs de lésions épithéliales (vs MDZ)
- SARS-Cov-2 et ARDS : pénurie sédatif IV, effet sur baisse consommation des curares et des morphiniques

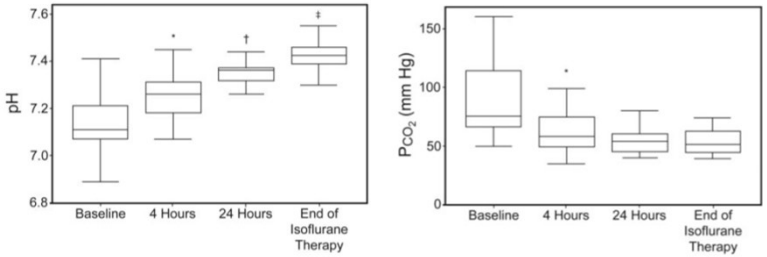




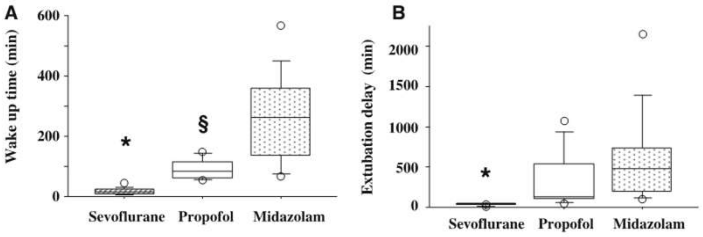
O'Gara et al. Intensive Care Med, 2016



SDRA Sévo : Jabaudon et al. Am J of Resp and Critical Care Med, 2017



Asthme iso : Turner et al, Respiratory Care, Nov 2012

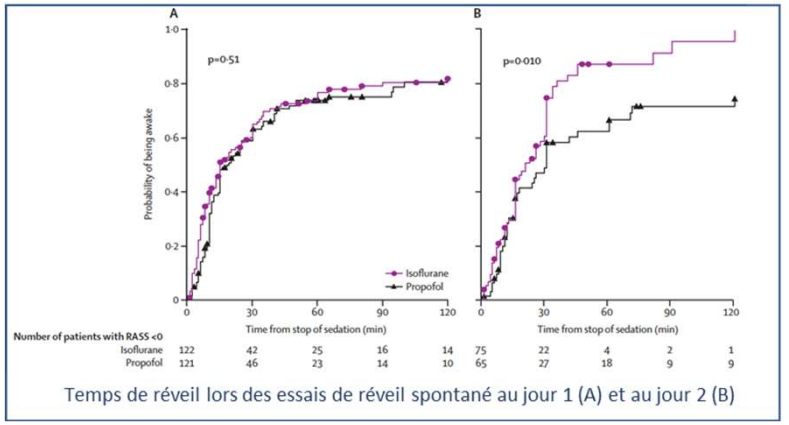


Mesnil et al. Intensive Care Med, 2011

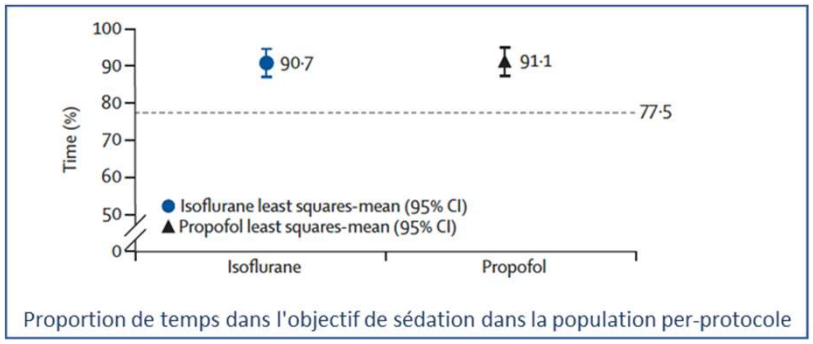
Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial

Andreas Meiser, Thomas Volk, Jan Wallenborn, Ulf Guenther, Tobias Becher, Hendrik Bracht, Konrad Schwarzkopf, Rihard Knafelj, Andreas Faltlhauser, Serge C Thal, Jens Soukup, Patrick Kellner, Matthias Drüner, Heike Vogelsang, Martin Bellgardt, Peter Sackey*, on behalf of the Sedaconda study group*

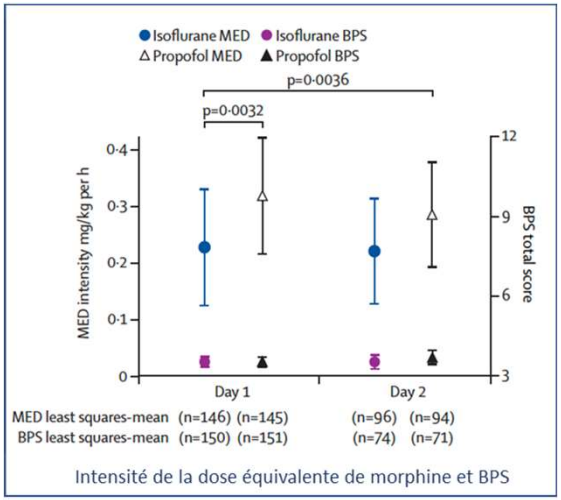
- Objectif de sédation spécifié comme étant des scores RASS entre -1 et -4
- 301 patients randomisés : 151 propofol, 150 isoflurane



Temps de réveil lors des essais de réveil spontané au jour 1 (A) et au jour 2 (B)



Proportion de temps dans l'objectif de sédation dans la population per-protocole



Intensité de la dose équivalente de morphine et BPS

Lancet Respir Med, 2021

Potentiel de réchauffement global des agents d'anesthésie inhalée



Table 1. Summary of Radiative Properties, Atmospheric Lifetimes, and Global Warming Potentials for Nitrous Oxide and the Halogenated Anesthetic Gases

Compound	Atmospheric lifetime (y)	Radiative efficiency (W m^{-2} ppb^{-1})	GWP 20-y time horizon	GWP 100-y time horizon	GWP 500-y time horizon	Ozone depletion potential
Nitrous oxide, N_2O	114[8]	0.00303[8]	289[8]	298[8]	153[8]	0.017[17]
Halothane, $CF_3CHClBr$	1.0[8]	0.165[a]	190[a]	50[a,b]	20[a]	0.4[a,c]
Enflurane, $CHFClCF_2OCF_2H$	4.3[8]	0.447[a]	2370[a]	680[a,d]	210[a]	0.01[a,c]
Isoflurane, $CF_3CHClOCHF_2$	3.2[13]	0.453[13]	1800[13]	510[13]	160[13]	0.01[a,c]
Desflurane, $CF_3CHFOCHF_2$	14[3]	0.469[13]	6810[3]	2540[3]	130[3]	0[a,c]
Sevoflurane, $(CF_3)_2CHOCH_2F$	1.1[3]	0.351[13]	440[3]	130[3]	40[3]	0[a,c]

Choix du gaz ? Sédation IV vs Inhalé ? Système de récupération ?



Andersen MPS, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpichev B, Sander SP. Assessing the Impact on Global Climate from General Anesthetic Gases. Anesth Analg. 2012 May 1;114(5):1081–5.

An Exploratory Study of Sevoflurane as an Alternative for Difficult Sedation in Critically Ill Children*

Santiago Mencía, MD[1–3]; Alba Palacios, MD[4]; Miriam García, MD[1–3]; Ana M. Llorente, MD[4]; Olga Ordóñez, MD[4]; Blanca Toledo, MD[1–3]; Jesús López-Herce, MD[1–3]

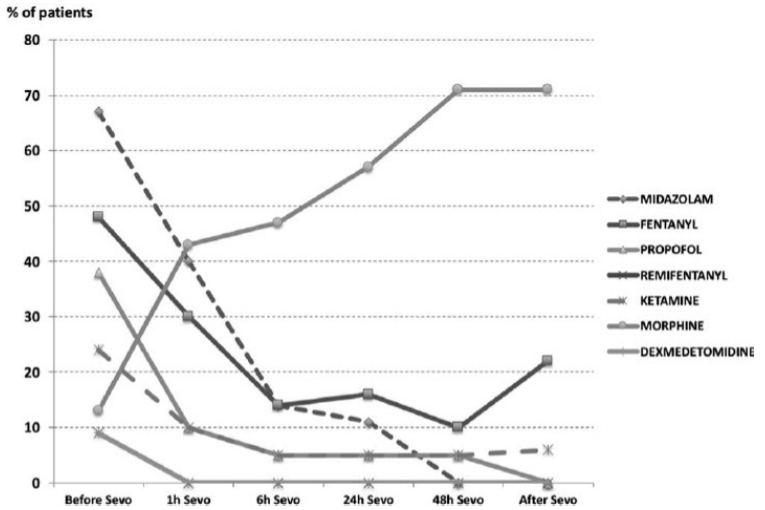
- Étude observationnelle prospective sur 6 ans
- 23 enfants sédatés par sévoflurane (âge médian de 7 mois) pendant une durée médiane de 5 jours

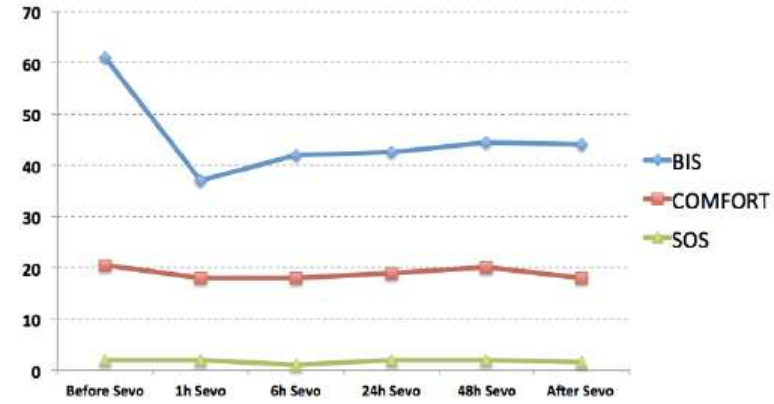
- Après 48 heures
  - Arrêt de médicaments sédatifs chez 80 % des patients
  - Diminution des doses chez 87% des patients

➢ Niveau de sédation adéquat

➢ Syndrome de sevrage : 6 patients

➢ Hypotension : 30 %





PCCM, 2018

Sevoflurane sedation for weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care unit

Maja PAVCNIK [1, 2] *, Mojca GROSELJ GRENC [1]

Minerva Anestesiologica 2019 September;85(9):951-61
DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13077-5

- Etude de faisabilité
- Niveau de l'intervalle de sédation souhaité dans 89 % des cas

- Extubation rapide après arrêt de l'administration
- Dysfonction psychomotrice réversible favorisée par la durée et la quantité (Etsévo) de sévoflurane administrée

Received: 6 May 2020 | Revised: 3 September 2020 | Accepted: 22 October 2020
DOI: 10.1111/pan.14046

CASE REPORT

Pediatric Anesthesia WILEY

Inhaled sedation with sevoflurane in critically ill children during extracorporeal membrane oxygenation

Laura Butragueño Laiseca[1,2,3] | Manuel Murciano[4] | Jesús López-Herce[1,2,3,5] | Santiago Mencía[1,2,3,5]

Faisabilité et sécurité pour sédation difficile
Indication sédation profonde

LETTER TO THE EDITOR

Sevoflurane Sedation with AnaConDa-S Device for a Child Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation

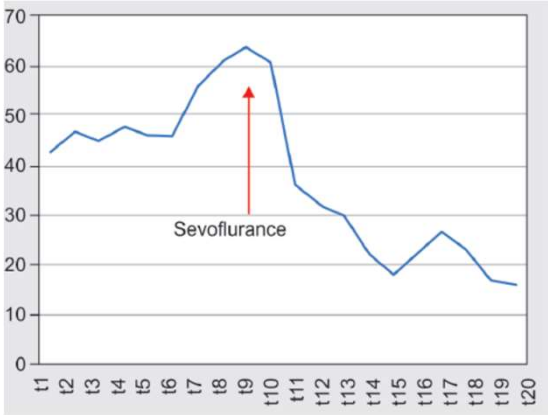
Yohan Soreze[1], Jean-Eudes Piloquet[2], Alain Amblard[3], Isabelle Constant[4], Jérôme Rambaud[5], Pierre-Louis Leger[6]

Indian Journal of Critical Care Medicine (2020): 10.5005/jp-journals-10071-23487

Table 1: Doses of sedation before and after introduction of inhaled sevoflurane

	24 hours before Sevo	*12 hours after Sevo*	*24 hours after Sevo*	*36 hours after Sevo*	*48 hours after Sevo*	*60 hours after Sevo*	*72 hours after Sevo*
Midaz µg/kg/hours	400	200	100	100	100	60	60
Morph mg/kg/day	20	10	10	10	10	10	0
Keta mg/kg/hours	3.75	0	0	0	0	0	0
Sufl µg/kg/hours	7	6	4	4	4	3	3
Pentol mg/kg/hours	4	0	0	0	0	0	0
Dexme µg/kg/hours	1.4	0	0	0	0	0	0

BIS



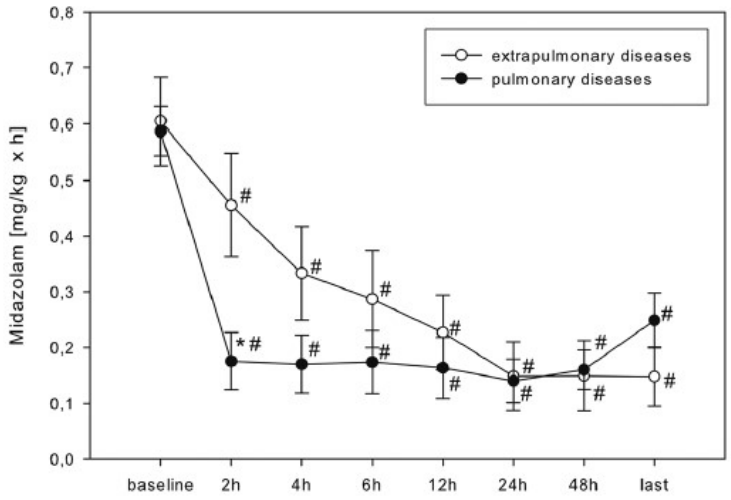
Long-Term Inhalative Sedation in Children With Pulmonary Diseases

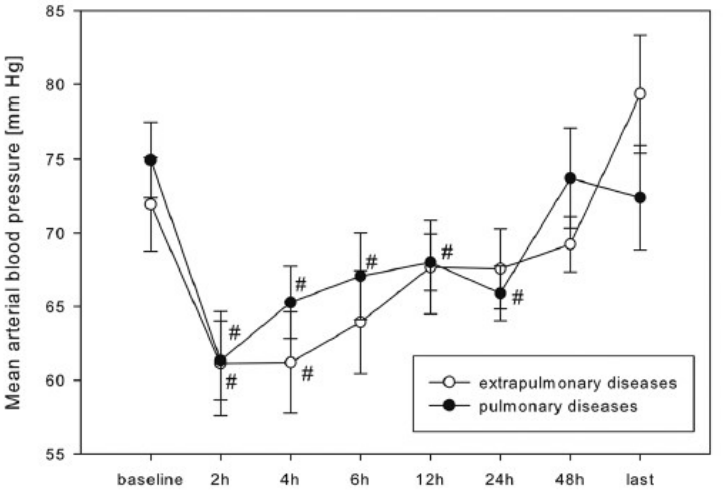
Jochen Meyburg, MD[1], David Frommhold, MD[2,3], Johann Motsch, MD[4], and Navina Kuss, MD[2]

Journal of Intensive Care Medicine
2021, Vol. 36(11) 1305–1312
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0885066620953395
journals.sagepub.com/home/jic
SAGE

- Étude rétrospective monocentrique
- 37 sédations chez 29 patients avec ou sans maladies respiratoires sévères

➢ Sécurité et faisabilité de la sédation par inhalation à long terme





Risk factors for the development of reversible psychomotor dysfunction following prolonged isoflurane inhalation in the general intensive care unit

Jun Ariyama (Associate Professor)[a,*], Masakazu Hayashida (Professor)[a],
Keizo Shibata (Staff Anesthesiologist)[b], Yuji Sugimoto (Staff Anesthesiologist)[b],
Hirokazu Imanishi (Staff Anesthesiologist)[a],
Yoshiyuki O-oi (Professor)[c], Akira Kitamura (Professor)[a]

Journal of Clinical Anesthesia (2009) **21**, 567–573

- Dysfonctions psychomotrices réversibles : tremblement, chorée, agitation, hallucination
  - Moins de 4 ans (42 %) (> 5 ans : 1,3 %)
  - Plus de 24 heures
  - Pas d'influence de la co-sédation

- 3,6 % des patients sous sédation avec de l'isoflurane plus de 12 heures

Table 6 Relationship between duration of isoflurane inhalation and incidence of psychomotor dysfunction

Inhalation time (hrs)	Dysfunction cases / Total cases	Rate (%)
≤24	0/167	0 *
24 < ≤48	3/64	4.7
48 < ≤72	3/43	7.0
72< ≤96	2/23	8.7
96< ≤120	3/26	11.5
120<	1/12	8.3

* $P < 0.05$ vs. isoflurane inhalation duration ranges: 24< ≤48, 48< ≤72, 72< ≤96 and 96< ≤120, and 120< by chi-square test.

Pediatric Anesthesia

Correspondence

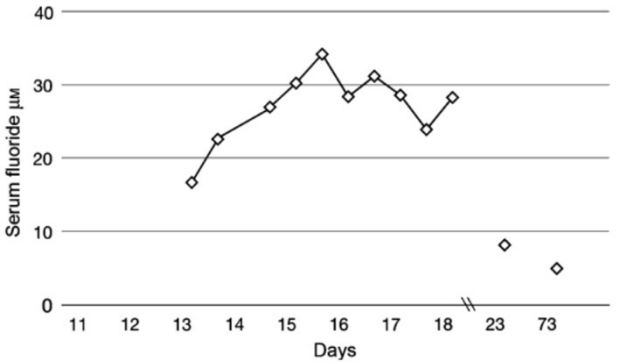
Plasma fluoride concentrations during prolonged administration of isoflurane to a pediatric patient requiring renal replacement therapy

2012

- 2 ans, choc septique, insuffisance rénale aigue sous EER, 7 jours d'isoflurane

➢ Concentration plasmatique en fluoride élevé : néphrotoxicité ?

➢ MAIS augmentation des ions fluorures lors des utilisations courtes ou longues *(Perbet et al., ACCPM, 2018)*



CORRESPONDENCE

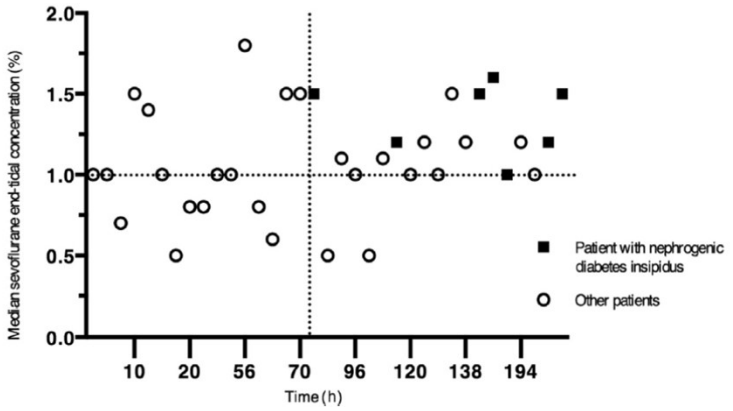
Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit

M. L'Heudé, S. Poignant*, D. Elaroussi, F. Espitalier, M. Ferrandière and M. Laffon

BJA 2019

- 30 patients, chirurgicaux et neuro

➢ Relation avec concentration et durée (Etsevo > 1% sur 72 h en moyenne)



J Clin Monit Comput (2018) 32:651–666
DOI 10.1007/s10877-017-0077-0

ORIGINAL RESEARCH

Toxicity of inhaled agents after prolonged administration

Panumart Manatpon[1] · W. Andrew Kofke[1]

- Revue de 20 articles

➢ Neurotoxicité aux âges extrêmes ? Quid des nouveaux halogénés

➢ Dysfonction cognitive postopératoire proportionnelle à la dose

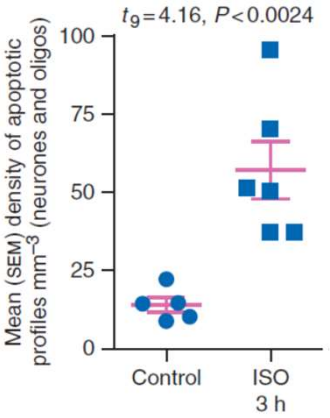
➢ A faible dose, aucune toxicité neuro ou systémique grave démontrée

BJA

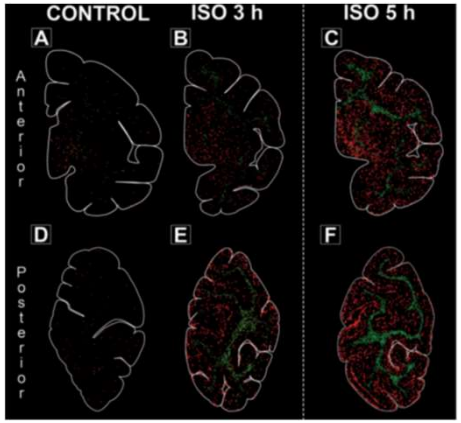
British Journal of Anaesthesia, 119 (3): 524–31 (2017)
doi: 10.1093/bja/aex123
Neurosciences and Neuroanaesthesia

Isoflurane exposure for three hours triggers apoptotic cell death in neonatal macaque brain

K. K. Noguchi[1,*], S. A. Johnson[2], G. A. Dissen[3], L. D. Martin[4], F. M. Manzella[1], K. J. Schenning[5], J. W. Olney[1,†] and A. M. Brambrink[6,*]

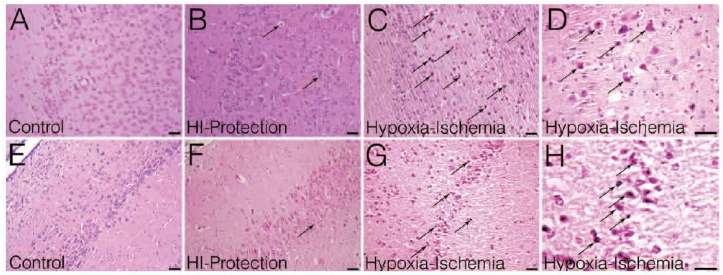


Activité caspase-3



A Combination of Mild Hypothermia and Sevoflurane Affords Long-Term Protection in a Modified Neonatal Mouse Model of Cerebral Hypoxia-Ischemia

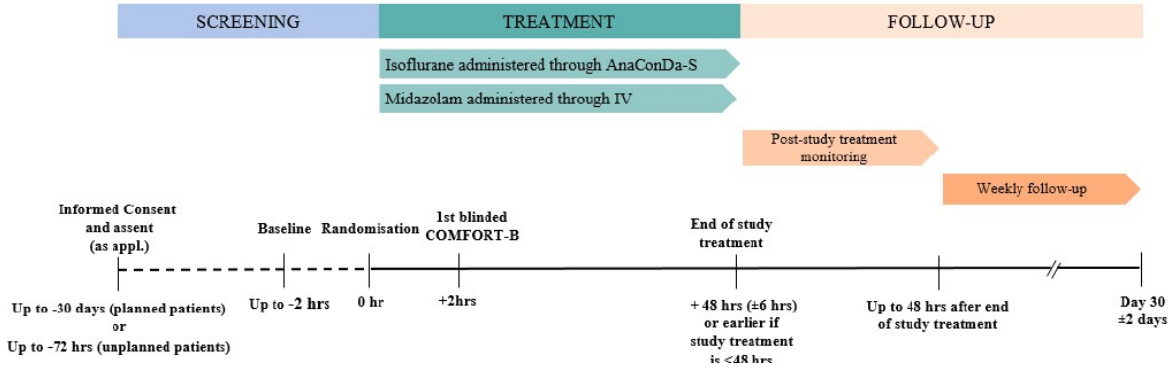
Erica P. Lin, MD,*†§ Lili Miles, MD,‡ Elizabeth A. Hughes, BS,* John C. McCann, BS,* Charles V. Vorhees, PhD,§ John J. McAuliffe, MD, MBA,*†§ and Andreas W. Loepke, MD, PhD*†§



- Sévoflurane + hypothermie légère dans modèle d'ischémie reperfusion néonatale
  - Diminution de la mortalité pendant l'ischémie cérébrale
  - Réduction des dommages structurels cérébraux mesurés une semaine après ligature carotide droite
  - Amélioration des anomalies neurologiques à long terme à l'âge adulte

A Randomised Active-controlled Study to Compare Efficacy and Safety of Inhaled Isoflurane Delivered by the AnaConDa-S (Anaesthetic Conserving Device) to Intravenous Midazolam for Sedation in Mechanically Ventilated Paediatric Patients 3 to 17 (Less than 18) Years Old

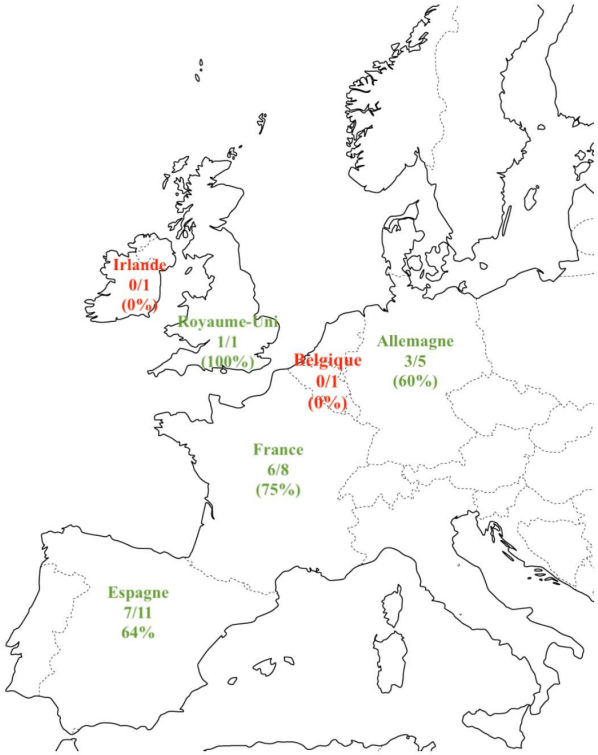
- Etude de phase III, multicentrique, ouverte en aveugle, randomisée, stratifiée par âge et contrôlée par rapport au traitement standard
- 5 pays
- Isoflurane vs midazolam
- Durée du traitement : 12 h min et jusqu'à 48 h (suivi 30 j)
- Pourcentage de temps de sédation adéquatement maintenu dans l'intervalle COMFORT-B prescrit
- Début décembre 2020 – Fin janvier 2022



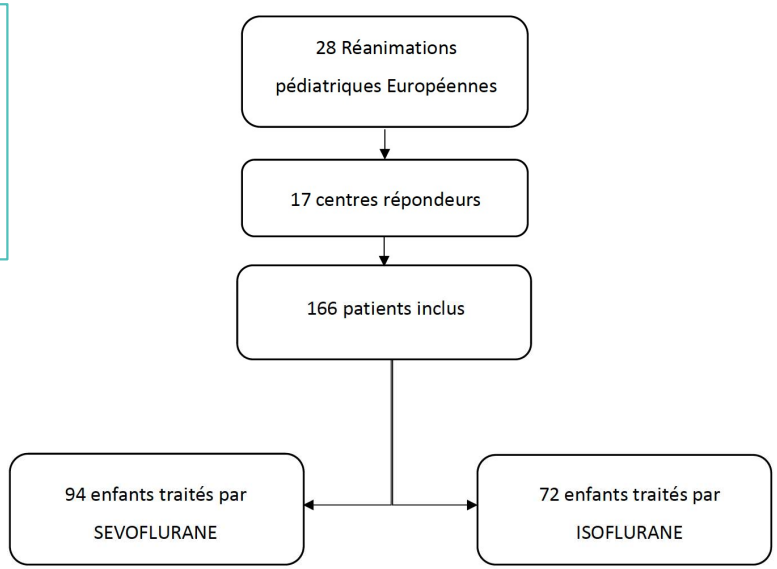
Duration of treatment	Age 3-7 years (min-max)	Age 8-11 years (min-max)	Age 12-17 years (min-max)	# Target patients
≤24 hours	33 (20-45)	10 (20-25)	**13 (5-10)/Closed**	56 (≤80)
24-48 hours	11 (45-70)	11 (25-30)	6 (10-15)	28 (≥80)
Total # Target patients	44 (90)	21 (50)	19 (20)	84 (160)

Prolongée d'un an (recrutement trop lent)
Paediatric Committee of the European Medicines Agency
Fin 2022 : STOP à 90 patients -> étude de non-infériorité

Enquête de pratique européenne sur l'utilisation de la sédation inhalée en réanimation pédiatrique

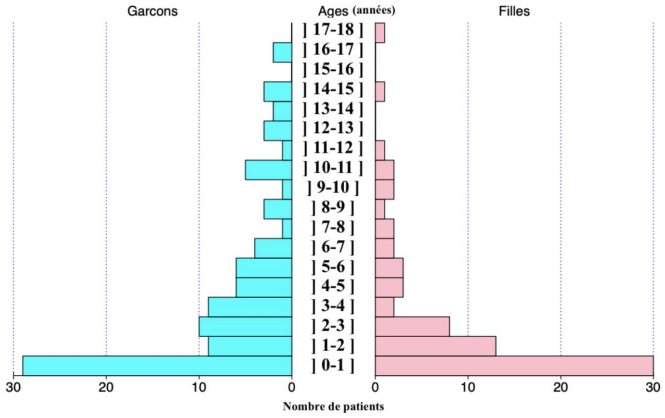


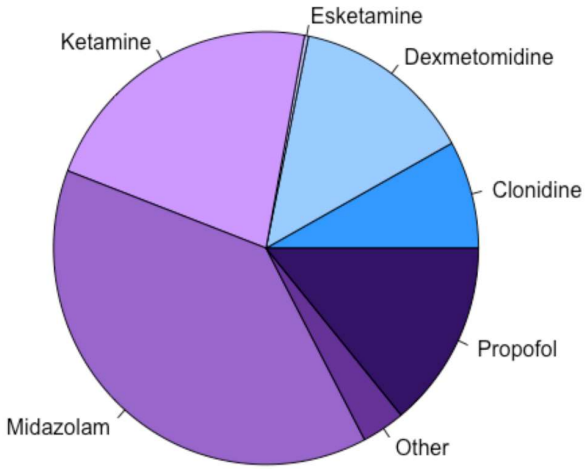
- Cohorte observationnelle rétrospective
- De janvier 2017 à Juin 2022
- Tous les enfants ventilés sédatés par halogénés
- Questionnaires service et patient

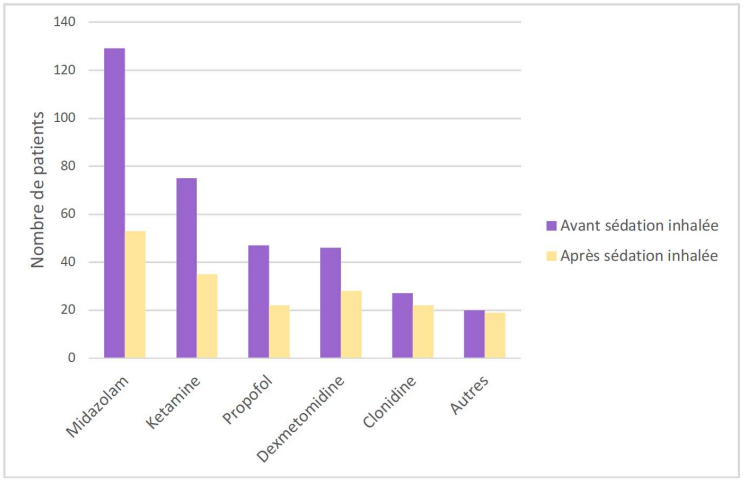


Raineau et al., personal data, 2023

Enquête de pratique européenne sur l'utilisation de la sédation inhalée en réanimation pédiatrique







Raineau et al., personal data, 2023

Enquête de pratique européenne sur l'utilisation de la sédation inhalée en réanimation pédiatrique

Effets indésirables	Sévoflurane n = 94 n (%)	Isoflurane n = 72 n (%)	*p*
Hémodynamique			
- Hypotension	20 (21,3)	29 (40,8)	**0,01**
- Hypertension	2 (2,1)	11 (15,5)	**0,002**
- Bradycardie	0 (0)	1 (1,4)	0,43
- Tachycardie	4 (4,2)	16 (22,5)	**<0,001**
- Introduction ou majoration d'un traitement par catécholamines	19 (11,5)	27 (16,4)	**0,02**
Respiratoire			
- Hypoxie	1 (1,1)	1 (1,4)	1
- Extubation accidentelle	4 (4,3)	2 (2,8)	0,9
Neurologique			
- Convulsions	2 (2,1)	1 (1,4)	1
- Tremblements	8 (8,5)	10 (14,1)	0,32
- Mouvements choréiques	1 (1,1)	0 (0)	1
- Hallucination	5 (5,3)	9 (12,7)	0,16
- Mydriase	2 (2,1)	2 (2,8)	1
- Syndrome de sevrage	61 (67,8)	33 (45,8)	**0,005**
- Delirium	15 (9,3)	20 (12,4)	0,11
Digestif			
- Nausées, vomissements	3 (3,2)	7 (9,7)	0,1
- Cytolyse hépatique	1 (1,1)	3 (4,2)	0,31
Insuffisance rénale	2 (2,1)	2 (2,8)	1
Autres*	1 (1,1)	4 (5,6)	0,58
*Autres : rhabdomyolyse, syndrome pyramidal, déficit moteur du membre supérieur			

	Absence de syndrome de sevrage n = 68	Syndrome de sevrage n = 97	OR brut	IC95%	OR ajusté	IC95%
Age (années), n (%)						
- 0-3 ans	46 (67,6)	63 (64,9)	0,94	[0,76-1,15]	0,97	[0,80-1,18]
- 4-7 ans	10 (14,7)	18 (18,6)	1		1	
- 8-11 ans	5 (7,3)	7 (7,2)	0,94	[0,67-1,32]	0,91	[0,66-1,25]
- 12 -18 ans	7 (10,3)	9 (9,3)	0,92	[0,68-1,25]	0,91	[0,68-1,22]
Poids (kg), n (%)						
- <30	55 (84,6)	82 (84,5)	1			
- ≥ 30	10 (15,4)	15 (15,5)	1	[0,81-1,24]		
Type de gaz halogéné, n (%)						
- Isoflurane	39 (57,3)	33 (34,0)	1		1	
- Sévoflurane	29 (42,6)	64 (66,0)	**1,26**	**[1,08-1,46]**	**1,37**	**[1,17-1,60]**
Cosédation, n (%)	65 (95,6)	95 (97,9)	1,21	[0,78-1,88]		
Cosédation par midazolam, n (%)	47 (74,6)	81 (85,3)	1,18	[0,97-1,43]	**1,3**	**[1,06-1,59]**
Durée totale de sédation (j), médiane (EI)	18 (18)	25 (20)	**1**	**[1,00-1,00]**	1	[0,99-1,01]
Durée de sédation inhalée (j), médiane (EI)	7 (5)	8 (6)	1	[0,99-1,01]		

EI : étendue interquartiles

Raineau et al., personal data, 2023

Sédation en réanimation pédiatrique

- Nécessité d'amélioration de la sédation en réanimation pédiatrique : confort, sevrage

- Vrai enjeu pédiatrique
  - Maturité cognitive
  - Taille du patient
  - Métabolisme et toxicité du médicament

- Halogénés sont une alternative aux agents IV
  - Sédation profonde avec monitoring
  - Délai action court
  - Effet on/off : extubation précoce
  - Effet protecteur d'organe ?
  - Dispositif fiable

MAIS

- Manque de données
- Syndrome de sevrage : DEX ? SEVO ? ISO ?
- Gaz : effets secondaires neurologiques
  - Durée : < 24-48 h?
  - Âge : > 3-4 ans ?
  - ISO vs SEVO
- Coût
- Pollution

