



**HAL**  
open science

# Évaluation de la douleur lors de la pose de cathéters épicutanéocaves chez les nouveau-nés prématurés, proposition d'une nouvelle stratégie médicamenteuse pour l'analgésie en néonatalogie : la kétamine per os

Barbara Tehani Ros

## ► To cite this version:

Barbara Tehani Ros. Évaluation de la douleur lors de la pose de cathéters épicutanéocaves chez les nouveau-nés prématurés, proposition d'une nouvelle stratégie médicamenteuse pour l'analgésie en néonatalogie : la kétamine per os. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01304337

**HAL Id: dumas-01304337**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01304337>**

Submitted on 19 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N° 3018

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par ROS Barbara Tehani

Né(e) le 17/09/1986 à PAPEETE, Tahiti

Le 08/04/2016

Titre de la thèse

**Evaluation de la douleur lors de la pose de cathéters  
épicutanéocaves chez les nouveau-nés prématurés.  
Proposition d'une nouvelle stratégie médicamenteuse  
pour l'analgésie en néonatalogie: la kétamine per os**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur TANDONNET Olivier

Jury

Monsieur le Professeur Yves PEREL, Président  
Monsieur le Professeur Ricardo CARBAJAL  
Monsieur le Professeur Michael FAYON  
Madame le Docteur Julie GUICHOUX  
Monsieur le Docteur Paul NOLENT

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves PEREL,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères. Je vous remercie de m'avoir accompagnée lors de mes premiers pas d'interne, y compris lors de quelques moments de solitude à l'instar de ma première garde aux Urgences Pédiatriques...! Durant mon stage à l'hôpital de jour, j'ai pu découvrir l'importance des rapports humains et de la prise en charge de la douleur des enfants atteints d'affection de longue durée, ou en fin de vie.

A Monsieur le Professeur Ricardo CARBAJAL,

Je vous remercie d'avoir été le rapporteur de cette thèse et de me faire l'honneur de venir à Bordeaux afin de faire partie du jury. Je vous en suis extrêmement reconnaissante d'autant plus que la douleur de l'enfant est un sujet qui vous tient à cœur, vos connaissances, vos travaux et votre expérience dans ce domaine sont très précieuses.

A Monsieur le Professeur Michael FAYON,

Vous m'avez honorée en acceptant de participer au jury de cette thèse, veuillez accepter l'expression de mes sentiments les plus respectueux et ma sincère reconnaissance. Je vous remercie également pour vos conseils et votre aide concernant notre projet sur la kétamine.

A Madame le Docteur Julie GUICHOUX,

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury, d'avoir été mon mentor et de m'avoir appris tant de choses au cours de mon internat...J'ai hâte de travailler à tes côtés et j'espère un jour arriver à être une réanimatrice pédiatre aussi humaine et compétente que toi. Je te remercie sincèrement pour ton écoute et ton aide dans mes périodes de doute. Par ailleurs, je compte sur la reprise de nos séances de badminton afin de retrouver une condition physique convenable...!

A Monsieur le Docteur Paul NOLENT,

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail, ainsi que de m'avoir sensibilisée à la douleur des enfants et des nouveau-nés en réanimation. Merci pour ton calme, ton humanité, ta sagesse et toutes les petites blagues cyniques qui font tellement de bien par moment !

A Monsieur le Docteur Olivier TANDONNET,

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir guidée tout au long de ces années avec beaucoup de patience et de justesse. Depuis mon passage dans ton service en deuxième semestre, le chemin avant d'aboutir à ce travail fut long et plein de rebondissements.. mais on y est presque! J'espère que notre projet de départ aboutira ces prochaines années, ce n'est finalement que le début ! Merci infiniment pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes compétences et tes nombreux encouragements.

Merci à Fabienne Nacka pour m'avoir tant aidée tout au long du projet sur la kétamine.

Merci aux pédiatres, internes, puéricultrices du 4<sup>ème</sup> de la maternité et du 4<sup>ème</sup> B ayant réalisé des inclusions et rendu possible l'étude sur la pose des KTPC.

A Monsieur le Docteur Olivier Brissaud,

Je te remercie de m'avoir si bien accompagnée et aiguillée tout au long de mon internat, de m'avoir encouragée et aidée dans tous mes projets professionnels. Merci infiniment de nous avoir obtenu le moniteur NIPE pour l'étude. Merci pour ta confiance et ton énergie tout au long des ces années, ainsi que de m'avoir poussée à effectuer des gardes seniorisées. Je suis très honorée et impatiente à l'idée de travailler dans ton service.

Je remercie les Pr Hilbert et Pr Gruson d'avoir accepté mon inscription au DESC de Réanimation adulte. Merci pour votre bienveillance tout au long des séminaires. Les connaissances et la rigueur apprises lors de ces deux ans me seront précieuses.

A l'équipe de Réanimation Pédiatrique de Bordeaux,

Merci à tous les médecins que j'ai pu croiser en garde ou lors de mon stage et qui m'ont donné envie de travailler dans ce service.

Merci à toutes les puéricultrices d'avoir été aussi patientes lors de mes premiers pas en quatrième semestre. Merci également de m'avoir soutenue et accompagnée de façon aussi bienveillante lors des mes premières gardes séniorisées. J'ai hâte de faire partie de votre équipe !

A toute l'équipe de Neuropédiatrie de l'hôpital des enfants,

Merci pour toute la chaleur, l'humanité et les connaissances que vous nous avez transmises à tous les niveaux durant ce stage. Quel plaisir de travailler avec vous! Cela reste un de mes meilleurs stage d'interne. Je te remercie particulièrement Fred, pour ta pédagogie, ton humour, ta disponibilité et les moments jazzy que tu nous as fait partager.

A l'équipe de Réanimation adulte du CH de Pau,

Merci de m'avoir initiée au monde des grands et d'avoir su aussi bien m'intégrer dans votre équipe. J'espère prochainement vous revoir à l'occasion d'une virée ski, surf ou rando paloise.

Aux médecins du service de Réanimation Pédiatrique du Kremlin Bicêtre,

Merci d'avoir accepté que j'effectue un semestre interCHU dans votre service. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

Aux 2 Elodies, mes grandes sœurs de médecine.

Merci à ma tahitienne préférée pour toutes les discussions pré ou post-garde, pour tous tes précieux conseils, tes encouragements, et tous les moments de réconfort intra ou extra-hospitalier. Maururu roa, tu es un exemple pour moi! J'espère pouvoir venir te voir bientôt! Merci Elo de m'avoir initiée à l'écho, à la cardiopédiatrie et d'avoir égayé mon stage à Haut-Lévêque. Merci pour tous les fous rires, les craquages et bien évidemment pour ton investissement dans notre projet!

A tous les autres médecins qui ont énormément compté pour moi tout au long de cet internat de Pédiatrie: Julien, Laurent B, Caroline, Marie, Jean Michel, Julie T, Sybille, Raphaele, Nadia, Alexandra, Isabelle, Laurent R, Muriel, Eric, Christophe, Jean-Baptiste, Olivier R. Merci pour tout l'enseignement transmis.

A Poupou et Céline, pour tous ces fous rires en salle de naissance.

A toutes les équipes paramédicales qui ont toujours été bienveillantes et patientes, en particulier Christine, Anouk, Mapi, Coco, Valérie, Sonia, Mélissa, Marion...

A Josselin,

Merci infiniment pour ton aide et ton implication. Sans toi, les statistiques n'auraient tout simplement pas été possibles! Merci pour tes remarques toujours pertinentes, et de m'encourager à accomplir tous mes projets de recherche.

Merci d'être aussi brillant et cool à la fois, même si tu nous files parfois des complexes... !

Merci à toi et Anaïs d'avoir été notre couple phare Bordelais, nos copains internes avec qui on pouvait décompresser à tout moment! A très vite les voisins, vous nous manquez !

A tous mes copains d'enfance, la bande du Yaudet,

Merci pour tous les moments inoubliables du collège/ lycée, les booms puis les beuveries, les campings à l'île Grande... Merci d'être là après toutes ces années et de me rappeler qu'il y n'y a pas que la médecine dans la vie !

A Fanch, Antoine, Alan, Seb, Michel.

A Monsieur « une serviette/sauce » qui nous fait toujours autant rire!

A Margaux,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de ces années, d'avoir partagé mon adolescence quasi quotidiennement au grand désespoir de nos parents. J'ai hâte qu'on se retrouve davantage.

Merci également à Jean-Yves, mon premier maître de stage et Hélène pour leur douceur et leur accueil toujours aussi chaleureux.

Aux Merrer(s),

Merci pour tous les moments passés ensemble, qui sont de vraies bouffées d'air frais. Merci d'être toujours là malgré la distance et de rigoler de mon grain de folie. Merci pour toutes ces vacances à la neige ou à la mer, on vous aime les Di KP bretons! On attend l'arrivée de Goulven avec impatience!

A Anthony, Marion et...le Foufou!!

Merci Anthony, mon meilleur ami, mon frère de substitution pour ton soutien inconditionnel depuis la quatrième, toute ta bienveillance, ta justesse et tes encouragements. Des devoirs maisons aux concours de médecine en passant par les fractales, tu as été présent à chaque temps fort de ma scolarité et surtout de ma vie! Merci d'avoir trouvé une femme aussi extraordinaire que toi qui, en plus, aime autant le Sancerre que moi.. On vous aimait déjà très fort mais l'arrivée de mon fileul (fallait bien que je le place!), Batou le hibou, n'a fait que renforcer les liens! On vous attend de pied ferme à Bordeaux dans 3 ans...!

Merci à Chloé, Maela et Guuuy d'avoir enduré avec moi les deux premières années de médecine, certes pas les plus épanouissantes, mais que vous avez rendues beaucoup plus funs !

A tous les potes de médecine rennais,  
Carole, Maëva, Julie (et son petit bout !), Anne laure, Lizou, Tuany, Moman, Marine, Mathilde (mon petit rayon de soleil, ma tull'girl, et mon accolyte du boudoir!)  
Guigui (notre ventre sur patte toujours motivé), François T, Papa Javo, Guéno (et son petit mec!), Kilou (mon poto insomniaque, fêtard et compagnon d'externat), Cyril (monsieur cyril ruello ! merci d'avoir bercé notre externat), Matt (t'inquiètes après la thèse, on continuera à se plaindre ensemble un verre à la main), Floto et Baloch (merci pour le soutien parisien!)  
Merci pour les impros rap sur la dalle des Horizons, les babyfoot/cafet/mots croisés, les soirées refoulées, les soliloques, le groupe K (the best of course !), les verres au petit vel', les fous rires en sémio, le volley, les week ends au yaudet...Grâce à vous, cet externat rennais a été incroyable!

A Nana/Nano  
Merci pour toutes les confs passées ensemble dans mon incubateur, pour toutes ces blagounettes, ces petits repas améliorés et ces moments d'écoute qui ont illuminés ma M6.  
Merci pour tous les moments de craquage au cours de notre externat, d'avoir été ma témoin et mon habilleuse (avec gants!). Merci pour ton amitié sans faille qui reste intacte malgré la distance. Merci de me faire autant de bien.

A Lili et Marie,  
Merci d'être aussi fidèles, des joggeuses hors pairs, des amatrices de vin et de moliterno...et surtout de savoir entretenir à la perfection cette amitié qui m'est précieuse.

A Jean Gab, Ravignon le regretté,  
Merci d'avoir été mon compagnon le plus fidèle au cours de ces années médecine, un témoin de mariage parfait, un compagnon de voyage hors pair même si parfois survolté, un partenaire de danse incroyable, un confident, une personne ressource... Team boulet for ever! A Natty, merci de l'avoir rangé et (un peu) assagi notre idéaliste préféré.

A Jojo,  
Merci pour les séances révisions pré-internat et tous les moments rennais, réunionnais ou montagnards partagés. A Léa, merci d'être là quand ils sont tous les deux...! Et surtout un grand merci à tous les deux pour cette aventure néozélandaise en camping-car, cela m'a donnée de l'énergie et du baume au cœur pour six mois...Reste à trouver notre prochaine destination! Nous, on est content que vous soyez plus près désormais !

A la Team rennais non carabine,  
Blanche, Yo, Margaux, Quentin, Albane...Merci pour tous les moments partagés ensemble et les futurs à venir !  
Merci à Sylvain, Fanny pour toute leur aide et leur soutien indispensable à Rennes ou à Bordeaux.

A mes deux fidèles co-internes de promo Mélanie et Marine,  
Merci d'avoir partagé cet internat avec moi. Merci pour votre compréhension, votre détermination, vos conseils, votre bienveillance et bien sûr votre amitié.  
Merci pour les joggings ou plus souvent les séances de sport avortées, les verres de vins en terrasse, la coloc paloise, les sorties bordelaises, le reconfort dans les moments de doute.

A la dream team neuro.

Céline et Clairette, merci d'avoir été un duo de co-internes idéal et d'avoir rendu ce stage inoubliable !

Merci Clairette pour ton soutien et ton aide en tant que référente certes, mais surtout amie. Merci de m'avoir épaulée lors de mes premières gardes séniorisées...des moments inoubliables que je suis contente d'avoir pu partager avec toi! Vivement qu'on se retrouve à Bordeaux, à l'hôpital, mais surtout en dehors.. Et vive les fiancés !

A tous les co-internes connus pendant ses 4 ans d'internat bordelais,  
Céline (sans qui mon stage en réa n'aurait pas été le même!), Nono (cœur love for ever), Quentin (mon petit devenu certainement grand), Cyril (le plus attendrissant des gaffeurs), Aseel (ma première et inoubliable cointerne), François, Gaëlle, Juliette, Marion F, Sébastien, Marie, Marie-Lou, Léa, Charlotte...

A Christelle, Jean Max et Sandra pour ces soirées gastronomiques arrosées!

Merci à mes petits « embryons » pour tout le soutien au cours de ces six mois difficiles à Paris. Merci aux autres de m'avoir fait encore plus aimer Bordeaux!

A Marion et Rilou, nos surfeuses préférées.

Merci d'avoir été nos mamans durant cet internat, d'être toujours bienveillantes, réconfortantes et pleines de sagesse (sauf pour le champagne). Vivement 2016 qu'on voit les choses en grand!

A mes Grands Parents, et toute ma famille de Perpignan.

J'espère pouvoir vous voir plus souvent dans les années à venir.

A mes grands parents Elda et Giovanni,

Merci de m'avoir appris la valeur du travail, la force d'une famille, la justesse, les gnocchis... bref l'amour à l'italienne. Vous me manquez tous les jours et vous serez inévitablement avec moi le jour de la soutenance.

A tatie Antonia, « concon » Nico et Arnaud, merci de m'avoir toujours soutenue, merci pour toutes les vacances passées ensemble, les bonnes bouffes, les lotos endiablés, les blagues romain ruy-like...A quand un voyage tous ensemble en Polynésie ?

A Laura, ma sœur de cœur. Merci d'avoir toujours été là, d'avoir rythmé mon enfance, des spectacles de magie aux voyages en passant par les crises de foie. Merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années d'études et d'avoir essayé de comprendre ce monde de doc qui ne t'était pas familier. Je suis comblée par ton petit Toinou qui, par sa voix éraillée, ses dessins et skype, a égayé cette année difficile. Merci à Matt de nous supporter quand on est toutes les 2!

Merci à mes beaux-parents pour l'accueil chaleureux lors de chaque retrouvaille et de m'avoir aussi bien intégrée dans votre joyeuse famille.

Merci à ma belle-soeurette et mon beau-frère de me considérer comme leur propre sœur.

A mes parents,

Merci de m'avoir donnée la chance de grandir en Polynésie et de m'avoir transmis le goût des voyages et de l'aventure. Merci de m'avoir toujours soutenue dans ma vie personnelle et professionnelle, de me suivre dans mes projets, je l'admets parfois un peu trop denses, d'avoir fait de la distance une force pendant mon externat.

Padrito,

Merci d'être aussi réactif et efficace dans chaque moment de crise, de m'avoir dit quand il fallait que tu étais fier de moi, d'être aussi juste et parfois dur avec moi, de ne pas m'avoir laissée gagner aux cartes, car les choses ne sont jamais gagnées d'avance, de m'apprendre chaque jour à prendre le recul nécessaire quand mon perfectionnisme (que tu m'a transmis) devient un handicap. Enfin, merci d'avoir été le pilier du trépied que nous formons même à distance, car oui à trois on est les plus forts !

Jojolito, comment te remercier en quelques lignes...

Merci de m'avoir supportée voire portée durant toutes ces années d'études, merci d'avoir accepté sans juger toutes mes lubies autistiques : arpenter minutieusement les rayons du carrefour market, aller chercher LA meule hebdomadaire ou toutes sortes de stylos high-tech, faire des montagnes de Tupperware, déforester la Bretagne en photocopiant mes fiches de fiches, expérimenter les méthodes anti ronflement de la pharmacie des horizons, respecter mes silences et partager mes joies... Merci également ces six derniers mois d'avoir bravé l'informatique pour toutes les relectures, d'avoir fait briller notre ruine et renouvelé ma garde robe quand je flanchais...! Enfin, merci pour ton amour inconditionnel, bien plus qu'unique maternel.

A Jérémie, ...le plus...de tous les...!

Enfin la décision la plus pertinente de mes années de médecine est sans doute de m'être inscrite au tutorat...Merci d'avoir été mon confident, mon soutien, mon ami carabin... et de t'être jeté à l'eau au bon moment! Merci pour tous ces voyages gravés à jamais...par tes milliards de photos, de m'avoir suivie à Bordeaux, d'approfondir ma culture footballistique, de me remettre tendrement à ma place quand il le faut, de râler mais pas trop, de rendre la vie plus simple et surtout plus drôle quotidiennement. Merci d'avoir été d'un soutien sans faille et mon pilier ces six derniers mois ; Retaper une maison, faire le tour du monde, subir la vie parisienne, passer la thèse et le mémoire...je te l'accorde c'était probablement un peu trop... mais à deux on a relevé le défi...Alors merci d'être devenu le roi de la soupe, d'avoir été le plus sexy de tous les livreurs de coca light et chewing gum, d'avoir mis de côté tes crises hypoglycémiques ou tes dettes de sommeil, d'avoir été un maître d'œuvre hors pair, d'avoir relu d'un œil critique chaque partie de ma thèse et surtout d'avoir égayé de ta voix suraiguë chaque moment hors de l'hôpital ... sans toi rien de tout cela n'aurait été possible...Je t'aurais bien épousé si cela n'était pas déjà fait! Maintenant, à mon tour d'assurer !

Je voulais également remercier tous les enfants et leur famille que j'ai pu rencontrer de près ou de loin, au cours de mon internat et qui m'ont fait aimer un peu plus chaque jour, mon futur métier de pédiatre.

# TABLE DES MATIERES

## Introduction

### **I. Revue bibliographique: La douleur en néonatalogie**

Introduction

A. Douleur et Prématurité

- 1) Introduction
- 2) Rappels embryologiques
- 3) Quelle transmission chez le nouveau-né ?
- 4) Quelles conséquences à long terme ?

B. Epidémiologie des gestes douloureux en néonatalogie

C. Evaluation de la douleur en néonatalogie

- 1) Sémiologie de la douleur chez le nouveau-né
- 2) Principes de base de l'évaluation
- 3) Moyen d'évaluation en néonatalogie
  - a. Les échelles de la douleur
  - b. Les nouvelles techniques
  - c. Le moniteur NIPE

D. Traitement de la douleur en néonatalogie

- 1) Moyens non pharmacologiques
- 2) Moyens pharmacologiques

### **II. Evaluation de la douleur lors de la pose des KTPC**

A. Introduction

B. Matériel et Méthodes

C. Résultats

D. Discussion

### **III. Proposition d'une nouvelle stratégie médicamenteuse**

Etude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la kétamine per os et intraveineuse chez les nouveau-nés prématurés

## Conclusion

Annexes

Lexique

Bibliographie

# INTRODUCTION

Après une longue période où la douleur du nouveau-né fut méconnue, l'analgésie est, aujourd'hui, devenue une préoccupation majeure en néonatalogie. Plusieurs arguments semblent plaider en faveur d'une hypersensibilité du nouveau-né à la douleur. Des avancées ont été réalisées ces dernières années dans ce domaine. Les connaissances ont progressé dans sa reconnaissance avec des outils aujourd'hui à notre disposition pour l'évaluer et la prendre en charge. De nombreuses inconnues persistent encore. En effet, des données manquent concernant le traitement pharmacologique et la mise en place de protocoles d'analgésie adaptés à chaque geste.

L'utilisation de cathéters épicutanéocaves est une des avancées majeures dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés. Elle a permis d'améliorer la nutrition des plus petits d'entre-eux et donc de diminuer la morbidité. La pose reste un des nombreux gestes invasifs que subissent ces enfants. Cette procédure fréquente est indispensable afin d'assurer une nutrition parentérale optimale. Le protocole antalgique actuel par glucose 30% et succion non nutritive paraît insuffisant. L'idée de l'évaluer et de l'améliorer paraissait indispensable ; La kétamine est un médicament bien connu pour ses propriétés anesthésiques à forte concentration et analgésiques à plus faible concentration. Elle est actuellement couramment utilisée pour l'intubation en séquence rapide des enfants de moins de deux ans. Son utilisation s'est étendue aux nouveau-nés en salle de naissance et en prévention de certains gestes invasifs en néonatalogie. La voie intraveineuse est la plus utilisée et la mieux connue. Cependant, la voie orale, déjà utilisée en pédiatrie, pourrait s'avérer intéressante. Cette voie présente des avantages : facilité d'administration, pas de piqûre ou voie veineuse nécessaire préalable. Le passage oral de la kétamine aurait lui-aussi des propriétés intéressantes comme une production augmentée de son métabolite actif, la norkétamine et une durée d'action plus longue. La kétamine *per os* pourrait donc être une stratégie de choix pour les gestes invasifs prolongés en néonatalogie. Malgré cet intérêt croissant, les données sur l'utilisation de la kétamine chez le nouveau-né sont relativement peu nombreuses et sa pharmacocinétique n'est pas encore parfaitement connue dans cette population et encore moins par voie orale.

Afin d'améliorer la prise en soins des nouveau-nés prématurés notre projet fut de proposer une alternative thérapeutique à la séquence solution sucrée-succion non nutritive pour la pose des cathéters centraux de type épicutanéocaves. Ce projet s'est donc construit en trois temps dont une partie vous est proposée dans ce travail de thèse.

Dans un premier temps, nous avons évalué la douleur induite par la pose de cathéters épicutanéocaves avec le protocole actuel, cherchant à confirmer notre impression clinique. Nous avons donc réalisé une étude clinique mono-centrique, prospective et observationnelle d'août à décembre 2015. Son objectif principal était l'évaluation de la douleur induite par la pose des KTPC chez les nouveau-nés prématurés bénéficiant d'une analgésie par saccharose et succion non nutritive par une analyse multiparamétrique. En connaissant le niveau de douleur généré par ce soin, cela nous permettait d'anticiper le gain souhaité par une modification de stratégie antalgique et ainsi de connaître le nombre de sujets à inclure dans une étude comparative future;

Dans un deuxième temps, afin de mieux définir les modalités d'administration de la kétamine chez les nouveau-nés prématurés, nous avons élaboré un projet d'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la kétamine IV et orale dans cette population. Ce projet s'inscrit en collaboration avec le CIC pédiatrique, l'USMR du CHU de Bordeaux, les laboratoires de pharmacologie des Pr Moore à Bordeaux et du Pr Jacqz-Aigrain au CHU R. Debré.

Le dernier temps pourra être une étude randomisée contrôlée évaluant la supériorité de l'effet antalgique de la kétamine orale sur celui d'une solution sucrée associée à la succion non nutritive lors de la pose des cathéters épicutanéocaves chez le nouveau-né prématuré.

# **I. Revue bibliographique: La douleur en néonatalogie**

## **Introduction**

La néonatalogie se développe depuis plusieurs dizaines d'années mais reste une spécialité très récente. Elle a vu de nombreux progrès et doit faire face à une augmentation de la survie d'enfants de plus en plus petit et fragile dont la prise en charge évolue sans cesse.

Depuis 1997 et les résultats de la première étude EPIPAGE, la proportion des enfants ayant survécu sans morbidité sévère a augmenté de 14,4 % chez les nouveau-nés prématurés nés entre 25 et 29 SA, et de 6 % pour les enfants nés entre 30 et 31 SA. Globalement, les nouveau-nés prématurés s'en sortent donc mieux et dans de meilleures conditions: pour sept enfants pris en charge en 2011, un de plus survit sans complication vitale par rapport à 1997. Cette évolution a été montrée dans l'étude EPIPAGE 2 (1) (Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels) menée en France entre mars 2011 et décembre 2011. Parmi les 7 804 enfants prématurés (naissances vivantes et morts-nés) dans 25 régions françaises de 22 à 34 semaines d'aménorrhée (SA), 4290 ont été inclus pour le suivi à 2, 5, 8 et 12 ans. Les résultats publiés montrent que 0.44% des naissances se produisaient avant 27 SA en France, 0.84% entre 27 et 31 SA et 1.8% à 32-34 SA (2). 94 % des enfants nés de 27 à 31 SA sont sortis vivants de la maternité, et 81 % de ces survivants n'ont pas connu de morbidité grave (dysplasie broncho-pulmonaire sévère, hémorragies intra-ventriculaires de grade 3 ou 4, leucomalacie péri-ventriculaire, rétinopathie de grade 3 et plus, ou entérocolite nécrosante de grade 2 ou 3) au cours de leurs premiers mois de vie. 59 % des enfants nés à 25 SA et 75 % de ceux nés à 26 SA ont survécu tandis que les proportions des survivants sans pathologie néonatale grave étaient respectivement de 30 et 48 %.

Les progrès sont donc nombreux mais, dans cette population fragile, la prise en charge de la douleur reste une préoccupation majeure, de la reconnaissance à son traitement jusqu'aux conséquences à court et long termes.

## **A. Douleur et Prématurité**

### **1) Introduction**

#### **a. Un concept pas si ancien**

Jusqu'à la fin du XXème siècle, les soignants pensaient que le nouveau-né était incapable de ressentir la douleur. Les raisons invoquées pour justifier cela, étaient entre autres, une myélinisation incomplète, l'immaturité des récepteurs et des voies de transduction du signal chez le nouveau-né.

L'évaluation de la douleur est d'autant plus difficile chez le nouveau-né qu'il ne peut pas communiquer. L'enfant et le nouveau-né silencieux étaient considérés comme non-dououreux, y compris en chirurgie. En effet, il y a cinquante ans, on pouvait lire dans les manuels, comme dans le recueil « *Pathologie du nouveau-né* », de Jean Balmès et André Lévy: « Pour la plupart des interventions, on peut, durant les quatre premiers jours, se passer de toute anesthésie ». Les éventuels effets délétères possibles des antalgiques sur les nouveau-nés étaient redoutés et les médecins préféraient donc s'en passer...

Ce n'est qu'en 1987 grâce aux travaux d'Anand, anesthésiste-réanimateur que la douleur du nouveau-né commence à être reconnue (3). Il publie dans le *Lancet* une étude randomisée en double aveugle qui comportait deux groupes de huit enfants opérés pour la fermeture de leur canal artériel. Un groupe était opéré sans anesthésie et l'autre recevait du Fentanyl. Ce travail fondamental montrait que les nouveau-nés non anesthésiés développaient des complications plus nombreuses, mourraient plus et sécrétaient davantage de molécules de stress (taux de noradrénaline, adrénaline, glycémie et cortisol plus élevés).

## **b. Définition chez le nouveau-né**

Le concept même de la douleur chez l'enfant est complexe. En effet, la douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ». Cette définition implique une description subjective, impossible à recueillir en néonatalogie.

Une définition plus adaptée à la pédiatrie est donnée par Anand en 1996: « la perception de la douleur (liée ou non à un dommage tissulaire) est une qualité inhérente à la vie, présente chez tous les organismes vivants viables et bien qu'influencée par les expériences de la vie, ne requiert pas au départ d'expériences antérieures » (4). Il émet l'hypothèse que cette douleur est un signal d'alarme constitutionnel afin de permettre la détection d'éventuelles lésions ou effractions tissulaires.

Chez le nouveau-né, la douleur à mesurer et à évaluer, s'apparenterait plutôt à la mesure de la nociception au sens strict du terme. La nociception est définie par l'IASP comme une « activité chimio-électrique de récepteurs et de fibres nerveuses provoquée par une stimulation potentiellement dangereuse pour l'organisme ». La nociception est en effet le processus sensoriel et métabolique à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur indépendamment de tout jugement d'une conscience supérieure.

La douleur est la perception finale, une fois que le stimulus nocicepteur a été intégré dans le cerveau. Ce n'est pas seulement un courant électrique identique quelque soit le patient ou le type de lésion. Il s'agit donc d'une expérience subjective complexe associant des aspects physiques, cognitifs et émotionnels.

## 2) Rappels embryologiques (5,6)

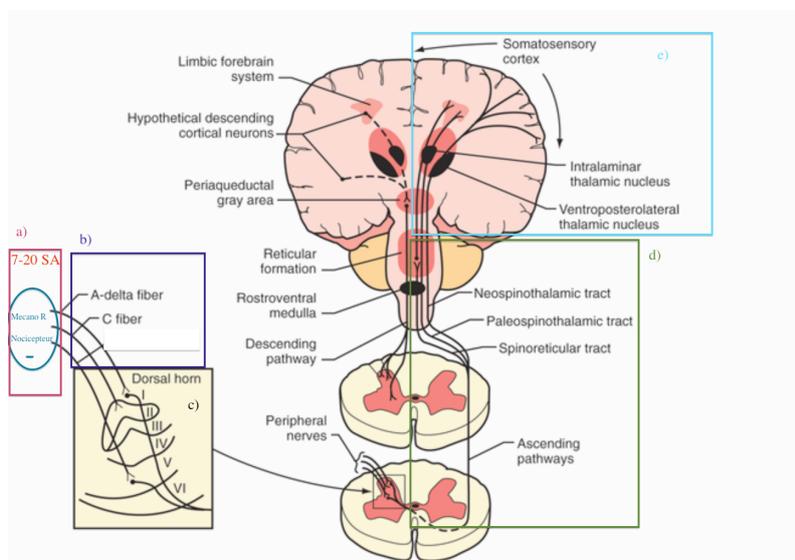


Schéma modifié d'après «Schematic diagram of neurological pathways for pain perception» Hyman SH in *Scientific American medicine, subsection II, New York, 1989*

La perception douloureuse nécessite une intégration à plusieurs niveaux du système nerveux. Les travaux de Flechsig ont montré au début du siècle que la neurogenèse des voies de la sensibilité douloureuse se fait de façon ascendante, de la périphérie jusqu'à l'encéphale en passant par la moelle épinière. Les activités ascendantes, dont les stimuli douloureux, jouent un rôle fondamental dans la différenciation des voies nociceptives.

### a. Les nocicepteurs

Le message périphérique résulte de l'excitation des nocicepteurs.

Ces récepteurs sensibles à une stimulation sont constitués par des terminaisons libres des fibres nerveuses, situées dans les tissus cutanés, musculaires, les articulations ou la paroi des viscères. Ils sont capables d'identifier et de coder le niveau d'intensité du stimulus.

Il existe 2 catégories de récepteurs:

- Les mécano-récepteurs sont activés par des stimulations mécaniques intenses et siègent principalement au niveau cutané.
- Les nocicepteurs polymodaux sont activés par des stimulations mécaniques fortes, thermiques et chimiques et siègent surtout au niveau musculaire et articulaire.

Les récepteurs cutanés apparaissent de manière précoce dans l'embryogenèse. Dès la 7<sup>ème</sup> semaine de vie, ils sont présents dans la région péribuccale, puis s'étendent au reste de la face, aux paumes des mains puis aux plantes des pieds à la 11<sup>ème</sup> semaine, au tronc et aux racines des bras et des cuisses à la 15<sup>ème</sup> semaine pour recouvrir l'ensemble des surfaces cutané-muqueuses à la 20<sup>ème</sup> semaine. La densité des récepteurs cutanés nociceptifs chez le nouveau-né à terme est au moins égale, voire supérieure à celle de l'adulte.

## b. Les fibres nerveuses périphériques

Quatre types de fibres nerveuses véhiculent les influx nociceptifs jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière, les deux derniers étant impliqués dans la conduction de l'influx nociceptif:

- Les fibres A $\alpha$  et A $\beta$ , myélinisées, de gros diamètre, à vitesse de conduction rapide (30 à 100 m/s), conduisent la sensibilité tactile légère.
- Les fibres A $\delta$ , faiblement myélinisées, de diamètre moyen, à vitesse de conduction intermédiaire (4 à 30 m/s).
- Les fibres C amyélinisées, très fines, à vitesse de conduction lente (0,4 à 4 m/s). Les fibres non ou faiblement myélinisées véhiculent une douleur sourde, plus diffuse, plus durable et d'intensité plus forte que les fibres A $\alpha$  et A $\beta$ .

La myélinisation des fibres nerveuses est plus tardive que la mise en place des récepteurs: elle ne débute qu'à partir de la 22<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Elle concerne d'abord les fibres nociceptives de gros calibre reliant les récepteurs périphériques à la moelle, puis des fibres nerveuses reliant la moelle au tronc cérébral. Elle se poursuit vers la 28<sup>ème</sup> semaine par les fibres de la capsule interne, puis après la naissance, par les fibres de la corona radiata.

Cette étape a pendant longtemps été un obstacle à la reconnaissance de la douleur chez le nouveau-né, puisqu'on pensait que seules les fibres nerveuses myélinisées pouvaient transmettre les messages nociceptifs.

Or les fibres A $\delta$  et C, faiblement myélinisées ou amyéliniques, ont un rôle très largement prépondérant dans la conduction de l'influx nociceptif.

De plus, la vitesse de conduction influe moins car la lenteur de transmission de l'influx est compensée par la faible distance à parcourir de la périphérie au cortex chez le nouveau-né.

| TYPE DE FIBRE         | A $\alpha$ et A $\beta$ | A $\delta$     | C                                   |
|-----------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------------|
| Diamètre              | gros                    | moyen          | petit                               |
| Myéline               | +++                     | +              | -                                   |
| Vitesse de conduction | rapide                  | intermédiaire  | lente                               |
| Stimulus spécifique   | Pression légère         | Pression forte | Pression forte, thermique, chimique |
| Sensation             | Tact                    | Douleur rapide | Douleur lente                       |

*Tableau modifié, d'après Lazorthes, 1993*

## c. Le relais médullaire

Les fibres périphériques afférentes font synapse avec des neurones de la substance grise postérieure. Les 3 premières couches de cette substance grise, constituant la substance gélatineuse de Rolando, sont le siège du premier relais du traitement et de l'intégration de l'influx nerveux nociceptif.

Chez le fœtus, les neurones de la corne dorsale de la moelle commencent à apparaître dès la 13<sup>ème</sup> semaine. Ils établissent des contacts synaptiques avec les fibres afférentes à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine et sont organisés de façon définitive en couche dès la 30<sup>ème</sup> semaine.

Cette corne dorsale de la moelle épinière subit de nombreux changements durant la première

année de vie. En particulier, les terminaisons des fibres A et celles des fibres C se superposent et ne sont pas séparées au niveau de la moelle épinière, contrairement à l'adulte. Les neurones excitateurs de la corne dorsale de la moelle épinière ont un champ récepteur plus large à la naissance qu'à l'âge adulte et un seuil de stimulation plus bas. De plus, certains neurones de la substance gélatineuse de Rolando, appelés inter neurones, apparaissent plus tardivement dans l'embryogenèse, or ils régulent et modulent la transmission de la douleur au niveau médullaire et sont appelés « neurones inhibiteurs ».

#### d. De la moelle à l'encéphale

Après avoir franchi la 1ère synapse dans la moelle, les messages nociceptifs remontent le long des fibres post-synaptiques, issues des neurones nociceptifs médullaires, vers l'encéphale par:

- le faisceau spinothalamique qui se termine dans le thalamus médian et latéral.
- le faisceau spinoréticulaire qui se termine dans les formations réticulaire, bulbaire et mésencéphalique. A partir des projections réticulaires partent des faisceaux vers le thalamus, l'hypothalamus et le système limbique.

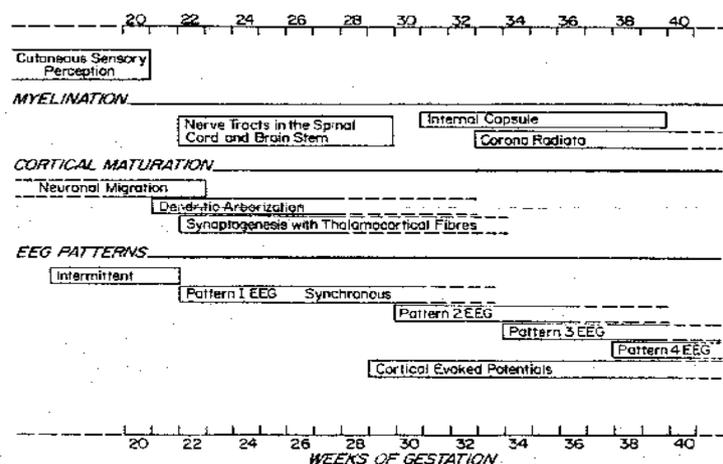
Ces voies spino-thalamo-corticales débutent à 6 SA, atteignent le thalamus entre 14 et 20 SA puis le cortex à partir de 17 SA jusqu'à 26 SA.

#### e. Le système central

Les structures réticulées bulbaires sont impliquées dans les réactions comportementales et neurovégétatives qui accompagnent la douleur.

Les neurones du thalamus latéral permettent la transmission des informations sur la localisation, l'intensité et la durée du stimulus, alors que les neurones du thalamus médian jouent un rôle dans le codage de la composante émotionnelle de la douleur. Le cortex cérébral joue un rôle majeur dans la perception et l'intégration du message qui devient alors douleur.

Le développement du néocortex fœtal commence dès la 8ème semaine. Le processus de diffusion dendritique des neurones corticaux démarre vers la 20ème semaine. La mise en œuvre de la jonction thalamo-corticale est très importante pour la perception de la douleur puisque la plupart des fibres thalamiques sensibles font synapses dans le cortex. Ces connexions s'établissent entre la 20ème et la 24ème semaine.



*D'après Anand et Hickey. N Engl J Med 1987.*

**En résumé, les circuits des influx nerveux nociceptifs sont donc « opérationnels » entre 24 et 30 semaines de la vie fœtale et les voies ascendantes de la douleur sont fonctionnelles avant d'être complètement myélinisées (entre la 22ème et la 28ème semaine).**

#### **f. Neuromodulateurs**

La substance P (substance algogène essentielle présente au niveau de la corne postérieure médullaire) apparaît dès la 12ème semaine.

La sécrétion d'opioïdes endogènes a été mise en évidence dès la 11ème semaine de la vie fœtale mais les endorphines impliquées dans la régulation et l'inhibition médullaire ne sont fonctionnelles qu'au moins trois mois après la naissance.

Biologiquement, le nouveau-né présente un déséquilibre qualitatif et quantitatif des substances inhibitrices au profit des substances transmettrices de la nociception et ce déséquilibre est d'autant plus grand que le nouveau-né est prématuré.

#### **g. Voies de contrôle inhibitrices de la nociception**

- Niveau de contrôle spinal: la théorie du gate control de Wall et Melzack

Il existe une interaction segmentaire entre les fibres périphériques de gros calibre A $\alpha$  et A $\beta$  qui véhiculent des messages tactiles et les petites fibres nociceptives chargées des messages douloureux: la stimulation des fibres A $\alpha$  et A $\beta$  inhibe l'activité des neurones de la moelle déclenchée par stimulation nociceptive ; la douleur est alors atténuée.

Chez le prématuré, cette possibilité d'inhibition douloureuse médullaire semble peu probable, du fait de la faible fonctionnalité des fibres myélinisées A $\alpha$  et A $\beta$ .

- Niveau de contrôle supra spinal

Le système inhibiteur central, dit également descendant, va de la substance grise périaqueducule à la corne dorsale postérieure de la moelle. Ces voies se terminent au niveau d'un inter neurone médullaire inhibiteur de la transmission des fibres fines nociceptives.

Quand il y a un excès de nociception, les structures périaqueducules et le noyau du raphé magnus répondent par une sécrétion de morphiniques endogènes, qui en se fixant sur des récepteurs opiacés entraînent une stimulation des voies sérotoninergiques descendantes qui modulent à leur tour l'information transmise par la moelle aux centres supérieurs.

Tout ce système inhibiteur descendant sérotoninergique est très immature chez le nouveau-né. Il semble en effet que, si les voies de la transmission de la douleur sont fonctionnelles suffisamment tôt chez le fœtus, les systèmes physiologiques de protection envers cette douleur sont en revanche encore très immature jusqu'en période néonatale.

**En conclusion, les conditions neuro-anatomiques nécessaires à une transmission corticale des messages nociceptifs sont réunies dès le début du 3ème trimestre de gestation et le seuil de perception de la douleur, admis par la communauté internationale, est de 25 SA. L'immaturité du système nerveux touche principalement les systèmes inhibiteurs suggérant que la perception de la douleur serait augmentée chez le nouveau-né.**

### **3) Quelle transmission chez le nouveau-né?**

Le nouveau-né prématuré est donc apte sur le plan anatomique à traiter l'influx nociceptif, mais il est impossible aujourd'hui d'accéder à sa « sensation » douloureuse du fait de l'impossibilité de communication verbale. On dispose en revanche d'une somme d'observations physiologiques et comportementales cliniques comme expérimentales qui nous permet de concevoir comment l'information nociceptive serait traitée en période néonatale. L'absence des systèmes inhibiteurs et l'immaturation physiologique pourrait-elle contribuer à une hypersensibilité à la douleur chez les nouveau-nés notamment prématurés?

#### **a. Données expérimentales chez l'animal**

La plupart des informations concernant l'évolution de la sensibilité à la douleur en période néonatale proviennent de la recherche animale, notamment chez le rat. On considère habituellement qu'à la naissance, le raton peut être comparé à un fœtus humain de 24 semaines, qu'à 8 jours de vie (P8) il a une maturation neurologique comparable à celui d'un nouveau-né à terme et à 14 jours à un enfant d'1 an.

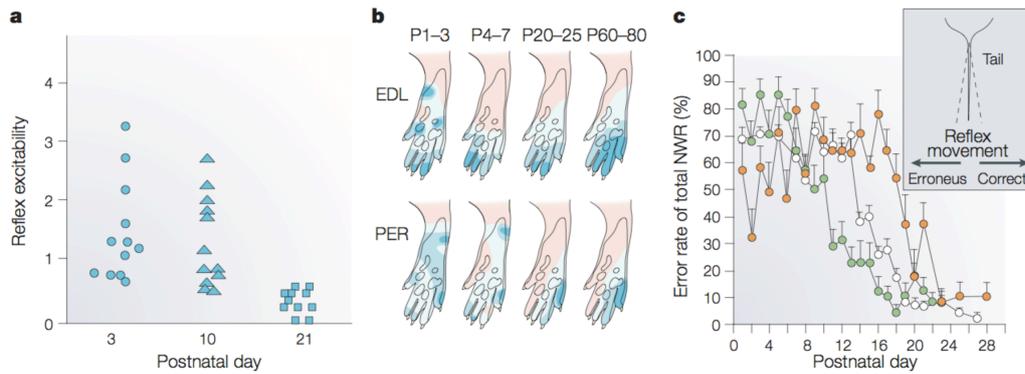
Lorsqu'on utilise des stimulations mécaniques pour provoquer le retrait de la patte postérieure chez le rat nouveau-né, on observe que les seuils de réponse sont abaissés par comparaison avec des animaux plus âgés (7).

Lors de stimulations thermiques, le seuil de retrait est voisin de 38°C chez le rat nouveau-né. Il augmente ensuite progressivement pour atteindre 46°C à partir de P15, ce qui correspond au seuil habituel chez les rats adultes et chez l'homme adulte également. Chez les animaux plus jeunes la réaction de retrait de la queue est donc visualisée pour des températures beaucoup plus faibles, habituellement considérées comme non-nociceptives (8).

Holmberg et al.(9) ont réalisé une cartographie des zones cutanées excitatrices du réflexe de retrait de la queue. Au cours des 15 premiers jours de vie chez le rat, les champs cutanés sont larges et segmentés.

Dans cette étude, ils observent également la direction du mouvement induit par stimulation laser de la queue du rat en fonction de l'âge.

Le mouvement physiologique serait d'éloigner la zone stimulée de la source de chaleur. Jusqu'à P15 des mouvements paradoxaux sont observés chez les rats, surtout lorsque la stimulation est portée sur la partie proximale ou médiane de la queue. Ils émettent l'hypothèse par comparaison que les réponses des groupes musculaires agonistes et antagonistes chez le nouveau-né prématuré sont également mal coordonnées conduisant fréquemment à des mouvements paradoxaux lors de stimulations nociceptives.



**a** | The flexion reflex response to mechanical skin stimulation decreases in amplitude, duration and sensitivity with age in rat pups. **b** | Cutaneous receptive fields of individual hindlimb muscles undergo postnatal tuning in rat pups. Darker colour indicates higher sensitivity to cutaneous stimulation. EDL, extensor digitorum longus; P, postnatal day; PER, peroneus. **c** | Rat pup tail reflex responses to a focused laser heat stimulus become increasingly accurate with postnatal age. The graph shows the fall in error rate for three individual animals.

*Schéma tiré de Fitzgerald (6)*

## b. Données chez le nouveau-né

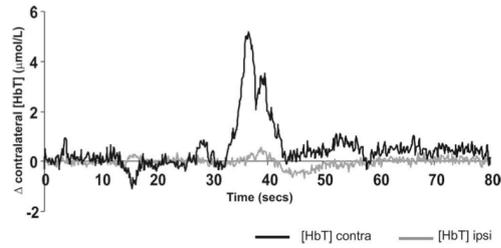
Fitzgerald, spécialiste du développement neuroanatomique du prématuré, s'est intéressée au réflexe nociceptif de flexion à différents stades de développement du nouveau-né humain (10). L'étude consistait à appliquer une légère pression sur la plante du pied à l'aide de filaments en plastique (poils de Von Frey), ce qui permettait de quantifier la stimulation mécanique et de repérer le seuil de douleur. Le seuil de ce réflexe correspondrait au seuil de la douleur et peut être inhibé par des analgésiques.

Parmi six groupes de prématurés âgés de 27 semaines à 42 semaines d'âge post-conceptionnel, ceux âgés de 29 semaines présentent un retrait après application d'une pression de 0,237 g, alors que ceux âgés de 41 semaines ne réagissent qu'à une stimulation de 0,980 g. Le seuil était en effet cinq fois plus faible chez les nouveau-nés prématurés. Ce seuil s'abaisse après l'application de stimuli douloureux répétés (phénomène de sensibilisation) chez les nouveau-nés de moins de 35 SA. Ces démonstrations sont la preuve que le circuit nociceptif est fonctionnel, en tout cas au niveau médullaire.

De plus, les lésions tissulaires entraînent chez le nouveau-né humain une hyperalgésie primaire (augmentation de la douleur au niveau du site de la lésion), une hyperalgésie secondaire (douleur dans les régions qui entourent la zone lésée) et une allodynie (douleur déclenchée par une stimulation non nociceptive) (7,11).

Enfin, plus récemment, Slater et al. (12) ont démontré l'existence d'une activité cérébrale lors d'une stimulation nociceptive chez 18 nouveau-nés prématurés de 25 à 45 SA. Ceci serait donc en faveur d'une intégration supérieure des influx nociceptifs chez le nouveau-né prématuré.

En utilisant des capteurs de spectroscopie proche infrarouge, les auteurs ont montré qu'une piqûre au talon entraîne une augmentation brutale de l'oxygénation tissulaire au niveau du cortex somatosensoriel controlatéral mais pas au niveau du cortex ipsilatéral. Les stimulations non nociceptives du talon n'engendrent, elles, pas de réponse corticale. Les réponses sont plus marquées lorsque les nouveau-nés sont en phase d'éveil.



**Figure 3.** Hemodynamic response in the youngest infant. A sample trace in the youngest infant in our sample (25 + 5 weeks PMA) is shown, demonstrating the evoked change in [HbT] in the contralateral and ipsilateral somatosensory cortex after a painful stimuli given at  $t = 20$  s. Sampling frequency, 6 Hz.

*D'après Slater (12)*

La plupart des réponses observées à la douleur chez les nouveau-nés y compris ceux de moins de 32 SA sont la preuve d'une existence d'une intégration supérieure.

#### **4) Quelles conséquences à long terme ?**

Même si le nouveau-né y compris prématuré est « équipé » pour ressentir la douleur, l'ontogénèse des voies de la sensibilité à la douleur se poursuit au cours du dernier trimestre de grossesse et lors des premiers mois de vie.

Plusieurs travaux démontrent que l'exposition à des stimulations nociceptives intenses en période néonatale peut avoir des conséquences délétères à long terme sur le développement neurobiologique et la perception ultérieure de la douleur.

##### **a. Mémoire de la douleur**

Taddio et al. ont étudié les effets de la circoncision néonatale sur la réponse à la douleur de la vaccination chez le garçon (13). Ils ont coté chez 87 nourrissons, les scores de douleur (analyse vidéo de la mimique faciale, de la durée du cri et du comportement global de l'enfant) lors de la première vaccination. Les enfants n'ayant pas été circoncis ont un score significativement plus bas que ceux qui ont été circoncis sans anesthésie. Les enfants ayant bénéficié d'une crème anesthésiante lors de la circoncision avaient des scores intermédiaires. Ce travail suggère donc l'existence d'une mémoire de la douleur même plusieurs mois plus tard, y compris pour des stimulations beaucoup moins intenses.

Dans une autre étude de Taddio (14), lors du test de dépistage sanguin néonatal, les pleurs et les grimaces étaient beaucoup plus importants et prolongés chez des nouveau-nés ayant subi de nombreux prélèvements dès la naissance (glycémies capillaires). De plus, ils commençaient à pleurer dès le nettoyage de la peau comme s'ils anticipaient la douleur, comme s'il y avait eu une mémorisation de l'événement « ponction ».

Les enfants ayant subi des gestes douloureux en période néonatale manifestent une plus grande détresse comportementale lors d'un geste douloureux ultérieur. Par exemple, la durée du cri lors d'un vaccin à l'âge de 8 semaines de nouveau-nés ayant eu une naissance instrumentale, était plus longue que dans le groupe voie basse normale. La durée du cri la plus brève était retrouvée dans le groupe césarienne programmée (15).

Sur le plan métabolique, on notait également une élévation des hormones de stress: le cortisol salivaire recueilli grâce à un jouet qu'ils mordaient lors du vaccin était plus élevé

chez les enfants nés d'un accouchement traumatique.

De même, Gunnar et al. (16) ont montré que les taux sécrétés d'hormones du stress (cortisol et adrénaline) augmentaient du premier au deuxième prélèvement sanguin.

Enfin plusieurs équipes ont étudié l'influence d'une chirurgie en période néonatale sur la sensibilité ultérieure à la douleur. Peters et al. (17) ont ainsi montré que les nourrissons (âgés de 0 à 3 mois) opérés préalablement sur le même site (mêmes dermatomes) ont des besoins antalgiques, une réponse hormonale de stress et des scores de douleur significativement plus élevés que les nourrissons opérés sur des dermatomes différents et les nourrissons contrôles.

**Ainsi, après une douleur importante, les expériences douloureuses ultérieures semblent modifiées et amplifiées chez le nouveau-né ce qui suggère une « intégration supérieure » des stimuli nociceptifs néonataux avec une mémoire de la douleur qui se constitue dès le plus jeune âge.**

## b. Conséquences à long terme

- L'équipe de Fitzgerald a étudié les conséquences sur l'ontogenèse et la maturation des voies nociceptives des effractions cutanées chez les rats. Elle explique par 4 mécanismes potentiels, schématisés ci-dessous, l'hypersensibilisation secondaire de la zone initialement touchée, la dérégulation dans les voies nociceptives et la perception du reste du corps.

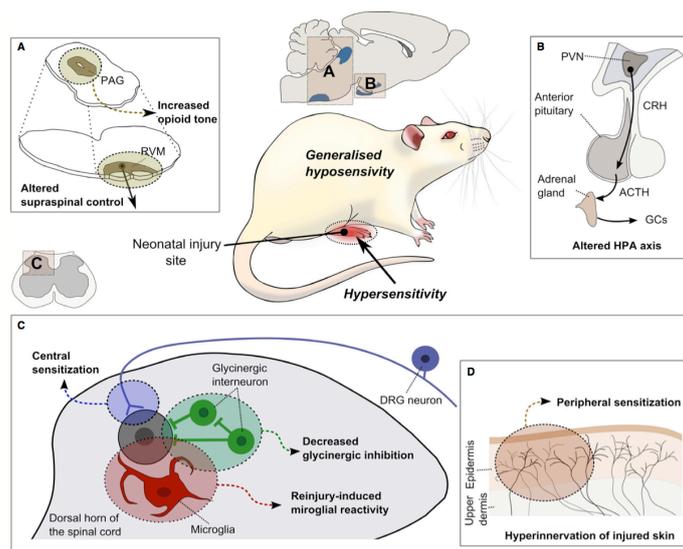


FIG. 2. Potential mechanisms underlying the long-term effects of neonatal injury in adulthood. Changes to (A) brainstem descending pain control and (B) the HPA axis are hypothesized to underlie generalized baseline hyposensitivity whereas changes to (C) dorsal horn circuits and microglial reactivity and (D) peripheral terminals are hypothesized to underlie hypersensitivity in the region in and around the neonatal injury. See text for further details.

Schéma d'après Schwaller et Fitzgerald (18)

Les voies de transmission de la douleur chez les nouveau-nés (d'autant plus chez les prématurés) sont encore en maturation, notamment les voies inhibitrices. Le stress et la douleur induits en néonatalogie pourraient perturber l'achèvement de la mise en place des voies nociceptives, et modifier le développement cognitivo-comportemental.

- Sur le plan affectif et comportemental:

Une étude de Anand et al. (19) sur l'effet de stimulations douloureuses itératives imprévisibles chez le raton a montré une modification comportementale sous forme d'anxiété et de manifestations de "retrait défensif".

Dans une étude Grunau de 1998 (20), la réaction d'ex hypotrophes (PN < 1000g) à des images de situations douloureuses médicales est plus négative que celle du groupe contrôle né à terme (> 2500g).

- Quelques études mettent en évidence l'impact néfaste d'une exposition précoce à la douleur sur le développement cérébral chez les prématurés.

Une étude de cohorte prospective canadienne de 2006 à 2009 (21) a inclus 86 enfants prématurés d'âge gestationnel allant de 24 à 32 SA. L'objectif principal de cette recherche était d'analyser les conséquences précoces des douleurs provoquées sur le développement cérébral au moyen de l'IRM cérébrale. Une première IRM était réalisée à un âge médian de 32 SA et la seconde à un âge médian de 40 SA. 42 enfants étaient dans le groupe ayant le moins de geste douloureux (médiane à 69 gestes) et 44 dans le groupe ayant reçu le plus de geste douloureux (médiane à 178 gestes). Un plus grand nombre d'effractions cutanées était associé de manière significative à une diminution de la substance blanche cérébrale et à une altération de la maturation de la substance grise sous corticale. La différence restait significative après ajustement aux autres variables confondantes. Le remaniement neuronal secondaire à la stimulation douloureuse entraînerait une hyperactivité des neurones immatures qui sont susceptibles d'être sur-stimulés et de produire des substances cytotoxiques.

Dans une deuxième étude (22), une IRM cérébrale fonctionnelle était réalisée à 3 groupes d'enfants âgés de 11 à 16 ans: 9 anciens grands prématurés ( $\leq 31$  SA), 9 nouveau-nés à terme hospitalisés en unités de soins intensifs et 9 nouveau-nés à terme sains. Lors de 6 expositions successives à la chaleur, les anciens prématurés avaient une activation significative de plusieurs régions cérébrales qui n'étaient pas activées de façon significative chez les contrôles. De même, ils avaient une activation significativement plus importante du cortex somatosensoriel primaire, cingulaire antérieur et de l'insula. Ces réponses n'étaient pas observées lors d'un stimulus non nociceptif.

**En conclusion, les études récentes semblent révéler un retentissement sur le comportement ultérieur de l'enfant (diminution du seuil de douleur, sensibilisation avec anticipation...) et incitent à une reconnaissance, une évaluation et une prise en charge adaptée de la douleur chez les nouveau-nés dès leur venue au monde. Cependant, les conséquences à long terme, notamment sur le développement cognitif sont complexes à identifier en raison du cumul d'environnements néfastes (séparation d'avec les parents, stress varié...) et des facteurs confondants (pathologie intercurrente, prématurité elle-même...). D'autres études évaluant le retentissement à moyen et long terme sont nécessaires, afin d'essayer d'objectiver les conséquences en soi de la douleur en période néonatale. C'est le but, entre autres, des études EPIPAGE II et EIPPAIN II décrites ci dessous.**

## B. Epidémiologie des gestes douloureux en néonatalogie

L'étude EIPPAIN 1(23) s'est déroulée dans 13 centres de réanimation néonatale et 5 SMUR pédiatriques en Ile de France de septembre 2005 à janvier 2006, 431 nouveau-nés ont été inclus. Elle listait pour chaque enfant entré en réanimation tous les gestes douloureux ou potentiellement douloureux qu'il subissait.

Les gestes les plus fréquents sont les aspirations trachéales, les ponctions au talon, le décollage d'adhésifs, les ponctions vasculaires périphériques et la pose de sonde gastrique. Au total 60 969 gestes ont été recensés, 42 413 (69,6 %) sont douloureux, 18 556 (30,4 %) stressants.

La médiane du nombre de gestes par nouveau-né durant les quinze premiers jours était de 115 (extrêmes: 4-613) gestes et les enfants subissaient 16 (0-62) gestes par jour d'hospitalisation. Les plus petits d'entre eux (25-28 SA) subissaient jusqu'à 200 à 300 gestes douloureux pendant leur séjour. Sur les 42 413 gestes douloureux, 79,2 % ont été réalisés sans analgésie spécifique pour le geste.

L'étude EIPPAIN 2 a pour principal objectif de décrire l'incidence des gestes douloureux ou stressants chez les nouveau-nés en unité de soins intensifs ou réanimation néonatale six ans après EIPPAIN 1. Les premiers résultats recensent 40926 gestes. Tous les enfants ont été inclus dans 16 unités de réanimation et soins intensifs néonataux d'Ile de France durant 6 semaines. Au total 589 enfants ont été inclus. Le nombre de gestes douloureux est toujours plus élevés chez les plus prématurés et ils ont lieu essentiellement le deuxième ou le troisième jour dans l'unité. Les gestes les plus fréquents étaient l'aspiration nasale (28%), les ponctions au talon (22%), et les aspirations trachéales (21%). La pose de KTPC représentait environ 1 % des gestes. On note par rapport à la précédente étude que les gestes douloureux sont toujours très fréquents. Mais l'analgésie est globalement plus utilisée.

| Geste                | Analgésie spécifique avant le geste |             |                  | Analgésie continue |      | Toute analgésie (%) |      |
|----------------------|-------------------------------------|-------------|------------------|--------------------|------|---------------------|------|
|                      | NPh seul (%)                        | Ph seul (%) | NPh et/ou Ph (%) | non spécifique (%) |      |                     |      |
| Aspiration trachéale | 4.6                                 | 1.6         | 6.4              | 6,6                | 66,7 | 69,6                | 55,5 |
| Ponction au talon    | 55.9                                | 1.7         | 58.2             | 44,0               | 26,4 | 75,2                | 62,2 |
| Ponction veineuse    | 65.7                                | 6.3         | 75.1             | 71,9               | 25,9 | 86,7                | 81,6 |
| Ponction artérielle  | 57.6                                | 5.0         | 65.5             | 70,1               | 31,9 | 82,1                | 82,4 |
| Intubation trachéale | 0.0                                 | 40.9        | 42.3             | 42,6               | 41,6 | 68,6                | 59,4 |
| Injection SC         | 72.3                                | 5.4         | 83.0             | 88,4               | 29,5 | 90,2                | 92,8 |

↙ Epippain 1 ↘

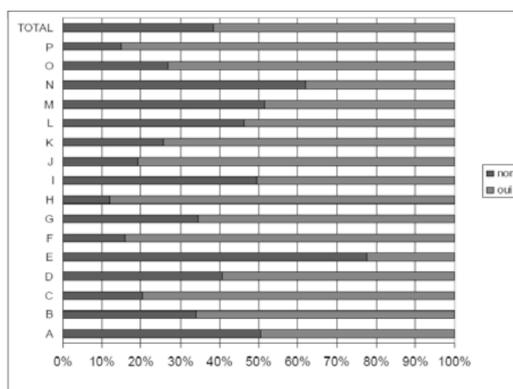
*Comparaison de l'analgésie spécifique ou non utilisée pour différents gestes entre EIPPAIN 1 et 2*

*Nph : Non pharmacologique ;*

*Ph :Pharmacologique*

*Par exemple, pour les ponctions veineuses, 86,7 des ponctions bénéficiaient d'une analgésie quelconque au moment du geste et 75% d'une analgésie spécifique (pharmacologique ou non) vs 81,6 lors d'EIPPAIN 1.*

Elle reste cependant insuffisante pour certains gestes comme les effractions cutanée:



*Analgesie pour les gestes avec effraction cutanée, Chaque centre est représenté par une lettre, avec pour chaque ligne la proportion de geste avec effraction cutanée faite avec (gris clair) et sans analgésie (noir).*

Cruz et al. (24) ont réalisé une revue de la littérature en 2015 afin de faire le point sur l'épidémiologie des gestes douloureux en néonatalogie. 18 études de 1995 à 2014 dans 13 pays différents ont été incluses dont 11 prospectives. Le critère principal étant la nature, la fréquence et la prévalence des procédures douloureuses, les critères secondaires étant l'utilisation d'une analgésie. Dans les 6 études utilisant la même durée de recueil (les 14 premiers jours en unité de soins intensifs), on rapporte de 6832 à 42413 procédures. Cela correspond à 7.5-17.3 procédures douloureuses par jour par nouveau-né. Les procédures douloureuses les plus fréquentes étaient les ponctions au talon, les aspirations et les ponctions veineuses. Les nouveau-nés qui subissaient le plus de procédures douloureuses étaient les plus petits et les plus prématurés. Les procédures se déroulaient pour la plupart dans les trois premiers jours d'hospitalisation. Concernant l'analgésie, plus les études sont récentes plus l'utilisation d'une analgésie est fréquente. Avant 2006, peu d'études citent l'utilisation de moyens non pharmacologiques. Les traitements pharmacologiques les plus utilisés étaient les opioïdes.

**Table 2** Procedural pain management.

| Study  | Without analgesia (%) | Pharmacological interventions (%) | Sweet taste solutions (%) | Nonpharmacological interventions (%) | Association between interventions (%) |
|--|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Percentage of the total number of procedures |                       |                                   |                           |                                      |                                       |
| Johnston et al., 1997                        | 94.2                  | 6.8                               | Not used                  | nd                                   | nd                                    |
| Prestes et al., 2005                         | 72                    | 44                                | nd                        | nd                                   | nd                                    |
| Nóbrega et al., 2007                         | 43.3                  | 56.7                              | 0                         | nd                                   | nd                                    |
| Carbajal et al., 2008                        | 42.6 <sup>a</sup>     | 36.3                              | 8.2                       | 10                                   | 0.4                                   |
| Harrison et al., 2009                        | 15                    | 27                                | 40                        | nr                                   | 17                                    |
| Stevens et al., 2010                         | nr                    | 23.2                              | 2                         | 84 <sup>b</sup>                      | nr                                    |
| Johnston et al., 2011                        | 46                    | 16                                | 14.3                      | 33.4                                 | nr                                    |
| Chen et al., 2012                            | 100                   | –                                 | –                         | –                                    | –                                     |
| Kyololo et al., 2014                         | 100                   | –                                 | –                         | –                                    | –                                     |
| Percentage of the total number of neonates   |                       |                                   |                           |                                      |                                       |
| Stevens et al., 2003                         | 70–80                 | 20–30                             | nd                        | nd                                   | nd                                    |
| Simons et al., 2003                          | 39.7                  | 60.3                              | nd                        | nd                                   | nd                                    |
| Taylor et al., 2006                          | 7–12 <sup>c</sup>     | 84–60 <sup>c</sup> (opioids)      | 0–1 <sup>c</sup>          | 51                                   | nr                                    |
| Batalha et al., 2007                         | nr                    | 25.7                              | 7.5                       | 88.7                                 | 21.2                                  |
| Cignacco et al., 2009                        | 0.8                   | 65.8 (morphine)                   | 70.8                      | nd                                   | nr                                    |
| Roofthoof et al., 2014                       | 0                     | 36.6                              | ~100                      | 100                                  | nr                                    |

nd, no data; nr, not reported.

<sup>a</sup>The authors considered a percentage of 79.2 and followed the criteria of procedures without specific analgesia (not considered the percentage of procedures, which were performed while the neonate was receiving analgesic or anaesthetic infusions for other reasons. This value was taken in account to standardize the results in the table.

<sup>b</sup>Physical interventions (i.e. bundling, tucking, touch, pacifier, feeding).

<sup>c</sup>Major surgery vs. minor surgery.

*D'après Cruz et al. (24)*

## **C. Evaluation de la douleur en néonatalogie**

### **1) Sémiologie chez le nouveau-né (5,25)**

Afin d'élaborer de bons moyens d'évaluation, il faut tout d'abord identifier ce que l'on recherche et comment le mesurer. Plusieurs études descriptives, sur le comportement des nouveau-nés lors d'une ponction veineuse ont été publiées, permettant d'énoncer une catégorie de signes. Les stimulations douloureuses donnent lieu à des réponses physiologiques, comportementales et métaboliques que l'on peut quantifier.

#### **a. Modifications du système nerveux végétatif (26)**

La douleur provoque chez le nouveau-né des modifications cardiovasculaires, des modifications respiratoires avec une augmentation de la fréquence respiratoire et une diminution de la saturation en oxygène. Ces signes sont surtout décrits lors de la douleur aiguë. Ils ont l'avantage d'être sensibles, de pouvoir être quantifiés, mais ne sont absolument pas spécifiques.

- FC et PA

Le plus souvent, le rythme cardiaque augmente de 10 à 25 battements par minute lors de gestes douloureux. On rapporte également parfois une bradycardie. Il semble cependant que le rythme cardiaque seul ne soit pas toujours un indicateur très fiable car les changements du rythme cardiaque peuvent être liés à d'autres facteurs que la douleur comme le stress (27). Les autres variables cardiovasculaires utilisées pour évaluer la douleur chez les nouveau-nés sont la variabilité du rythme cardiaque qui augmente, par exemple durant la ponction capillaire ou la compression du talon (28).

- Effets respiratoires

On peut également observer une polypnée réactionnelle à la douleur et des épisodes hypoxiques. Cependant, ce ne sont absolument pas des signes spécifiques. Ces critères sont peu analysés dans les études. Le lien avec la douleur est difficile à mettre en évidence, la fréquence respiratoire et la saturation sont deux paramètres très labiles chez le nouveau-né prématuré.

- Autres

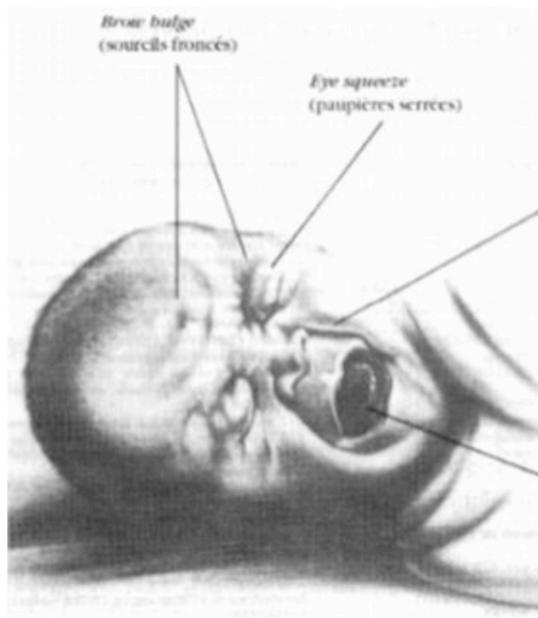
On peut également observer une hypersudation au niveau de la paume de la main ou de la plante du pied. Cette réaction est provoquée par la stimulation du système nerveux sympathique. Elle est donc un indicateur d'excitation et de stress. On rapporte également une augmentation de la pression intracrânienne lors des gestes douloureux. Mais ces mesures requièrent un équipement complexe, peu disponible et moins réalisées en pratique quotidienne.

## b. Modifications comportementales

La douleur chez le nouveau-né engendre des modifications de l'expression faciale, des mouvements corporels et des pleurs.

- Expression faciale (29,30)

Grunau et Craig ont décrit en 1987 des expressions faciales lors de la douleur aiguë du nouveau-né à terme lors d'un prélèvement au talon. Les principales observations concernent les mouvements du front, des yeux, du sillon naso-labial, de la bouche et de la langue. Le front est plissé et les sourcils froncés, les lèvres sont pincées, le sillon naso-labial marqué, la langue est creusée, la bouche grande ouverte et l'enfant peut présenter des trémulations du menton. A un stade plus ultime, le visage est totalement violacé et crispé avec des paupières continuellement contractées.



Creusement du sillon  
naso-labial

Bouche:  
ouverture en largeur  
et en hauteur

Langue: tendue, creusée

*D'après Grunau et al.(30)*

- Pleurs (31)

Le cri et les pleurs, non spécifiques de la douleur ont fait l'objet de nombreuses études afin de rechercher, par analyse spectrale, les caractéristiques du cri de douleur. Ainsi les pleurs de la douleur ont des fréquences plus élevées que les pleurs de faim, de frustration ou de surprise. Suite à un geste douloureux, l'enfant émettrait un cri brutal et long au début suivi d'une longue période d'expiration. Dans l'étude de Johnston, sur 25 nouveau-nés prématurés, les cris étaient plus nombreux dans le groupe subissant une ponction et l'intensité du cri était corrélée à l'échelle PIPP. Cependant, les résultats des différentes études réalisées ne sont pas tous concordants. La mesure des cris et l'interprétation sont complexes en pratique. Il ne faut également pas oublier qu'un grand nombre de nouveau-nés grands prématurés sont incapables de pleurer.

- Réponses motrices

Les réactions motrices décrites lors d'un geste douloureux sont une hypertonie des membres, une crispation des mains et des pieds, l'attitude en triple flexion des membres inférieurs. Des trémulations fréquentes, un réflexe de Moro spontané ou amplifié, des myoclonies peuvent être également observées. Une agitation excessive, se traduisant par des

mouvements désordonnés, avec alternance de flexion-extension des membres ou de la tête, est aussi un signe de douleur aiguë. Enfin on retrouve souvent la tentative d'éviction de la partie douloureuse.

Ces réactions varient selon le degré d'agression et elles ne sont pas spécifiques de la douleur. En effet, Grunau et al. (32) ont remarqué que seulement l'extension des jambes et les doigts crispés pouvaient être des mouvements spécifiques de douleur et que le corps qui se crispe ou se tortille peut se produire spontanément ou lors de procédures bénignes comme le change.

Tous ces signes comportementaux sont proposés pour évaluer tant la douleur aiguë que la douleur prolongée. Cependant, avec l'essor des soins de développement et la nécessité d'emballer et cocooner les nouveau-nés prématurés l'observation de ces critères est beaucoup plus ardue. Le but de ces mesures étant justement d'éviter la dispersion et de les contenir au mieux.

- Facteurs influençant la réponse

L'âge gestationnel est le facteur affectant le plus les réactions à la douleur (33). La motricité faciale ainsi que l'agitation corporelle seraient moins nettes chez le grand prématuré de moins de 32 semaines que chez le nouveau-né à terme. Le développement moteur est moins rapide que le développement sensoriel chez ces enfants qui sont alors en mesure de ressentir la douleur mais dans l'incapacité motrice de la montrer. L'âge post-natal est également un facteur à prendre en compte.

Le stade de veille-sommeil modifie également la réponse comportementale à une douleur aiguë. Le travail de Grunau (30) montre que l'expression faciale est plus intense lorsque la procédure est effectuée chez un enfant éveillé que lorsqu'elle est réalisée chez un enfant endormi.

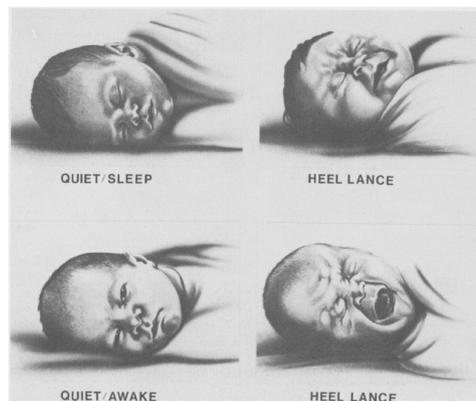


Fig. 3. Facial behavior in two babies. The upper row depicts an infant prior to the heel-rub during quiet sleep and the reaction to heel-lance. The second row depicts a second infant prior to heel-rub and the reaction to heel-lance.

Enfin, plus le nombre d'épisodes douloureux augmentait, moins le nouveau-né prématuré manifestait un comportement douloureux, comme s'il s'épuisait ne pouvant plus montrer sa douleur. Ce phénomène est également observé lorsque le temps entre 2 épisodes douloureux raccourcit (34).

## **2) Principes de base (35)**

En premier lieu, il n'y a pas de prise en charge thérapeutique satisfaisante de la douleur sans évaluation, donc cette évaluation est primordiale.

Celle-ci doit être adaptée à l'enfant. En effet, dans notre cas, elle doit s'appliquer à la période néonatale, et être utilisable malgré l'incapacité de communication. Il s'agit donc d'une hétéro-évaluation. Elle doit être également adaptée au type de douleur (aiguë, chronique, intensité...) et aux circonstances cliniques (facteurs aggravants, pathologies...).

On doit utiliser dans la mesure du possible un même outil pour un même enfant pour une meilleure reproductibilité. Tous les soignants doivent être formés et sensibilisés régulièrement à cette évaluation et ils doivent pouvoir évaluer la douleur des nouveau-nés au moyen d'outils multidimensionnels. L'idéal serait d'incorporer l'évaluation de la douleur dans le bilan infirmier effectué à chaque changement d'équipe, au même titre que l'évaluation de la fonction respiratoire ou hémodynamique. Il faut évaluer la douleur des nouveau-nés de manière systématique, mais aussi avant et après les interventions afin de réévaluer les traitements éventuellement mis en place.

L'évaluation de la douleur en néonatalogie est d'autant plus difficile que la distinction entre signes de douleur et d'anxiété est quelquefois impossible. Dans les services, l'élaboration de protocoles et le choix d'un outil adapté à chaque patient et à chaque situation permet de mieux maîtriser ces difficultés.

Il n'y a pas de méthode de référence pour l'hétéro évaluation de la douleur en néonatalogie. L'évaluation de la douleur chez le nouveau-né reste très difficile et il faut considérer que les outils dont on dispose ne donnent qu'une approximation du phénomène.

## **3) Moyen d'évaluation en néonatalogie**

Le nouveau-né n'a pas accès au langage, l'évaluation de sa douleur se fait donc de manière indirecte: par des moyens subjectifs ou objectifs. Les outils d'évaluation de la douleur de l'enfant comportent des échelles d'évaluation comportementales (uni- ou multidimensionnelles) et des échelles d'évaluation composites, associant des paramètres physiologiques (FC, PA...) et comportementaux. Une quarantaine d'échelles validées existent mais il n'y a aucun consensus actuel sur la meilleure méthode pour mesurer la douleur du nouveau-né. On décrira ci-dessous les plus utilisées en néonatalogie.

### **a. Les échelles de la douleur**

- DAN (Douleur aiguë chez le nouveau-né) (36)

C'est une grille française mise au point par Carbajal et al. Cette échelle comporte 3 items comportementaux: réponses faciales cotées de 0 à 4, mouvements des membres cotés de 0 à 3 et l'expression vocale cotée de 0 à 3. Le score peut donc varier de 0 à 10.

Elle est d'utilisation simple, et facile à mettre en œuvre. C'est la plus appropriée pour une utilisation courante. Elle est élaborée pour mesurer la douleur lors d'un geste invasif chez un nouveau-né prématuré ou à terme. Elle est utilisable jusqu'à l'âge de 3 mois.

Cette échelle sert plutôt à évaluer la douleur aiguë d'un soin, ou au cours d'une recherche

visant à mesurer l'effet préventif antalgique d'une technique. Elle a été validée en terme de sensibilité et spécificité et est autant conçue pour le grand prématuré que pour le nouveau-né à terme.

Dans l'étude de Carbajal et al. , 42 nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 25 et 41 SA ont été inclus. Lors de la piqûre, plus de 95% des nouveau-nés avaient un score  $\geq 3$  alors que pendant la stimulation, 88% avaient un score  $\leq 2$ . L'étude a également montré une bonne concordance inter-observateur et une bonne homogénéité.

**ÉCHELLE DAN : Échelle d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né**  
 élaborée pour mesurer la douleur d'un geste invasif chez le nouveau-né à terme ou prématuré utilisable jusqu'à 3 mois score de 0 à 10

| JOUR, HEURE   | Avant le soin | Pendant le soin | Après le soin |
|---|---------------|-----------------|---------------|
| <b>RÉPONSES FACIALES</b>  |               |                 |               |
| 0 : Calme   |               |                 |               |
| 1 : Pleurniché avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux<br>Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : contraction des paupières, froncement des sourcils ou accentuation des sillons naso-labiaux : |               |                 |               |
| 2 : Légers, intermittents avec retour au calme  |               |                 |               |
| 3 : Modérés   |               |                 |               |
| 4 : Très marqués, permanents  |               |                 |               |
| <b>MOUVEMENTS DES MEMBRES</b>   |               |                 |               |
| 0 : Calmes ou mouvements doux   |               |                 |               |
| Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des ortels, membres inférieurs raidis et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait :   |               |                 |               |
| 1 : Légers, intermittents avec retour au calme  |               |                 |               |
| 2 : Modérés   |               |                 |               |
| 3 : Très marqués, permanents  |               |                 |               |
| <b>EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR</b>  |               |                 |               |
| 0 : Absence de plainte  |               |                 |               |
| 1 : Gémit brièvement. Pour l'enfant intubé : semble inquiet   |               |                 |               |
| 2 : Cris intermittents. Pour l'enfant intubé : mimique de cris intermittents  |               |                 |               |
| 3 : Cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé : mimique de cris constants  |               |                 |               |

- PIPP (Premature Infant Pain Profile) (37,38)

Cette échelle évalue la douleur aiguë lors des soins douloureux chez le nouveau-né prématuré et à terme. Elle est adaptée et bien validée chez les nouveau-nés prématurés. Elle comporte 7 items: 3 comportementaux (réponses faciales), 2 physiologiques (saturation en oxygène et rythme cardiaque) et 2 contextuels (âge gestationnel et l'état d'éveil au moment du geste ou soin douloureux). Le score va de 0 à 21 en fonction du terme de l'enfant et de l'état de veille ou sommeil précédent le geste. En effet, les enfants les plus immatures ou les plus calmes avant le geste douloureux ont une majoration systématique de leur score final puisqu'il est démontré que l'expression des signes comportementaux de douleur est plus faible chez ces enfants. Elle comporte beaucoup d'items, elle est donc moins facile à utiliser en pratique quotidienne, elle est davantage utilisée dans la recherche clinique où elle est souvent cotée à partir d'enregistrements vidéo.

**Échelle PIPP : Premature Infant Pain Profile**  
 élaborée et validée pour mesurer la douleur d'un soin invasif chez le nouveau-né prématuré  
 Score minimum de 0 à 6, Score maximum à 21

Observer l'enfant avant l'événement (15 secondes) et pendant l'événement (30 secondes)

| JOUR<br>HEURE   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>ÂGE GESTATIONNEL</b>                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 : 36 semaines et plus                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 : 32-35 semaines, 6 jours                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 : 28-31 semaines, 6 jours                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 : moins de 28 semaines                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>ÉTAT DE VEILLE ET SOMMEIL</b>                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 : Actif et éveillé, yeux ouverts, motricité faciale         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 : Calme et éveillé, yeux ouverts, pas de motricité faciale  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 : Actif et endormi, yeux fermés, motricité faciale présente |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 : Calme et endormi, yeux fermés, pas de motricité faciale   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>FRÉQUENCE CARDIAQUE MAXIMUM</b>                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 : Augmentation de 0 à 4 battements par minute               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 : Augmentation de 5 à 14 battements par minute              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 : Augmentation de 15 à 24 battements par minute             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 : Augmentation de plus de 24 battements par minute          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>SATURATION EN OXYGÈNE MINIMUM</b>                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 : Diminution de 0 à 2,4 %                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 : Diminution de 2,5 à 4,9 %                                 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 : Diminution de 5 à 7,4 %                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 : Diminution de plus de 7,5 %                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>FRONCEMENT DES SOURCILS</b>                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 : Aucun, 0 à 9 % du temps                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 : Minimale, 10 à 39 % du temps                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 : Modérée, 40 à 69 % du temps                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 : Maximal, 70 % du temps ou plus                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>PLISSEMENT DES PAUPIÈRES</b>                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 : Aucun, 0 à 9 % du temps                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 : Minimale, 10 à 39 % du temps                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 : Modérée, 40 à 69 % du temps                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 : Maximal, 70 % du temps ou plus                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>PLISSEMENT DU SILLON NASOLABIAL</b>                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0 : Aucun, 0 à 9 % du temps                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 : Minimale, 10 à 39 % du temps                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 : Modérée, 40 à 69 % du temps                               |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 : Maximal, 70 % du temps ou plus                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

- NFCS (Neonatal Facial Coding System) (39)

Cette échelle, développée par Grunau et son équipe, cote uniquement la grimace du visage. Cette évaluation est basée sur la sémiologie du visage. Elle est utile principalement pour mesurer la douleur aiguë, provoquée par un soin par exemple. Elle a été élaborée pour le nouveau-né. Elle est utilisable jusqu'à 18 mois. La cotation se fait en général sur des enregistrements vidéo du geste et en particulier du visage du nouveau-né. Elle était constituée à l'origine de 10 items (sourcils froncés, paupières serrées, sillon nasolabial accentué, ouverture des lèvres, bouche étirée verticalement, bouche étirée horizontalement, langue tendue, protrusion de la langue, tremblement du menton, lèvre pincée). Elle a été par la suite simplifiée et validée à 4 items correspondant aux actions faciales les plus fréquemment associées à la douleur du nouveau-né.

ÉCHELLE NFCS : Neonatal Facial Coding System  
 élaborée et validée pour mesurer la douleur d'un soin invasif chez le nouveau-né  
 Chaque item est coté absent (0) ou présent (1) au cours de l'acte douloureux  
 Score maximum : 4

| JOUR                       |  |  |  |  |  |
|----------------------------|--|--|--|--|--|
| ACTE DE SOIN               |  |  |  |  |  |
| HEURE                      |  |  |  |  |  |
| Sourcils froncés           |  |  |  |  |  |
| Paupières serrées          |  |  |  |  |  |
| Sillon nasolabial accentué |  |  |  |  |  |
| Ouverture des lèvres       |  |  |  |  |  |
| SCORE                      |  |  |  |  |  |

- NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) (40)

Elle est composée de six indicateurs dont quatre comportementaux (les grimaces, les pleurs, la tension et l'agitation des bras, la tension et l'agitation des jambes), un physiologique (la respiration) et l'état d'éveil. Les scores varient de 0 (absence de douleur) à 7 (douleur sévère). Elle a été validée et utilisée principalement pour des recherches cliniques. Elle est moins utilisée en pratique.

- Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né (EDIN) (41)

Elle a été élaborée pour le nouveau-né à terme ou prématuré. Elle est utilisable jusqu'à 3 mois. C'est une grille qui permet l'évaluation de la douleur prolongée chez le nouveau-né. Elle est également validée en soins intensifs. Par contre, les enfants présentant une pathologie neurologique néonatale n'ont pas été inclus pour l'étude de validation et son utilisation pour ce type de situation reste donc à démontrer. Elle est cotée de 0 à 15. Elle est censée évaluer un comportement global, de douleur et/ou d'inconfort et/ou de stress et n'est pas uniquement le reflet de stimulations nociceptives désagréables. Au-dessus de 5 la douleur est probable, en dessous, on évoque plutôt l'inconfort que la douleur. Pour obtenir un score qui reflète réellement l'état de l'enfant, on doit prendre en compte l'ensemble de ses comportements durant la période de 1 à 4 heures précédant l'évaluation. En effet, la grille est remplie après une observation continue ou discontinue prolongée de plusieurs heures.

**Échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN)**  
**élaborée et validée pour le nouveau-né à terme ou prématuré**  
**utilisable jusqu'à 6 à 9 mois**

pour mesurer un état douloureux prolongé (lié à une maladie ou à une intervention chirurgicale ou à la répétition fréquente de gestes invasifs)  
non adaptée à la mesure d'une douleur aiguë comme celle d'un soin isolé  
**Score de 0 à 15, seuil de traitement 5**

|                     |   | Date  |  |  |  |  |  |
|---------------------|---|---|--|--|--|--|--|
|                     |   | Heure   |  |  |  |  |  |
| <b>VISAGE</b>       | 0 | Visage détendu  |  |  |  |  |  |
|                     | 1 | Crismes passagères : froncement des sourcils / lèvres pincées / plissement du menton / tremblement du menton              |  |  |  |  |  |
|                     | 2 | Crismes fréquentes, marquées ou prolongées  |  |  |  |  |  |
|                     | 3 | Crispation permanente ou visage prostré, figé ou visage violacé   |  |  |  |  |  |
| <b>CORPS</b>        | 0 | Détendu   |  |  |  |  |  |
|                     | 1 | Agitation transitoire, assez souvent calme  |  |  |  |  |  |
|                     | 2 | Agitation fréquente mais retour au calme possible   |  |  |  |  |  |
|                     | 3 | Agitation permanente, crispation des extrémités, raideur des membres ou motricité très pauvre et limitée, avec corps figé |  |  |  |  |  |
| <b>SOMMEIL</b>      | 0 | S'endort facilement, sommeil prolongé, calme  |  |  |  |  |  |
|                     | 1 | S'endort difficilement  |  |  |  |  |  |
|                     | 2 | Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité  |  |  |  |  |  |
|                     | 3 | Pas de sommeil  |  |  |  |  |  |
| <b>RELATION</b>     | 0 | Sourire aux angles, sourire-réponse, attentif à l'écoute  |  |  |  |  |  |
|                     | 1 | Appréhension passagère au moment du contact   |  |  |  |  |  |
|                     | 2 | Contact difficile, cri à la moindre stimulation   |  |  |  |  |  |
|                     | 3 | Refuse le contact, aucune relation possible. Hurllement ou gémissement sans la moindre stimulation                        |  |  |  |  |  |
| <b>RÉCONFORT</b>    | 0 | N'a pas besoin de réconfort   |  |  |  |  |  |
|                     | 1 | Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion  |  |  |  |  |  |
|                     | 2 | Se calme difficilement  |  |  |  |  |  |
|                     | 3 | Inconsolable. Succion désespérée  |  |  |  |  |  |
|                     |   | <b>SCORE TOTAL</b>  |  |  |  |  |  |
| <b>OBSERVATIONS</b> |   |   |  |  |  |  |  |

- **COMFORT et COMFORT-BEHAVIOUR (Comfort-B) (42,43)**

C'est une échelle qui permet de coter la douleur en réanimation, chez le patient non ou peu communiquant.

Elle comporte 8 items dont 3 physiologiques (adaptation de l'enfant au respiratoire, variations de la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque par rapport aux PA et FC de base). Pour chaque item, il existe 5 cotations possibles de 1 à 5 correspondant à une intensité croissante des symptômes. Les premiers stades correspondent à un excès de sédation, et les derniers stades à un enfant douloureux, agité.

Cette échelle mesure donc aussi le degré de sédation et est validée pour détecter l'excès de sédation.

L'échelle Comfort-B correspond à l'échelle Comfort sans les items PA et FC. Elle est plus simple à utiliser. Elle comporte 6 items comportementaux. Elle est validée pour mesurer la douleur et l'excès de sédation en soins intensifs, dès la période néonatale.

Elle est cotée de 6 à 30. L'excès de sédation correspond à un score de 6 à 10. Un score de 11 à 17 correspond à un enfant confortable, sédaté sans excès: 11 à 17. Une douleur est possible pour un score de 17 à 22, et l'enfant est nettement inconfortable, voire douloureux pour un score allant de 23 à 30.

- **Autres échelles**

L'échelle N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale) comprend des paramètres de surveillance (FC, FR, PA, SpO2) associés à des signes comportementaux (pleurs, irritabilité, état de veille, extrémités). Elle peut être utilisée afin d'évaluer la douleur et le niveau de sédation chez le nouveau-né.

L'échelle d'Amiel-Tison permet de coter la douleur postopératoire dès la salle de réveil. Elle a été élaborée pour l'enfant de 1 à 7 mois mais est utilisable de 0 à 3 ans.

L'échelle EVENDOL est l'échelle à utiliser pour coter la douleur de l'enfant de 0 à 7 aux urgences.

Le score CRIES, plutôt basé sur des signes physiques, est conçu pour la période postopératoire chez le nouveau-né ainsi que pour le nourrisson jusqu'à 2 mois.

- **Comparaison de ces échelles**

L'étude prospective menée par Spasojevic et son équipe réalisée sur 306 nouveau-nés a comparé 4 échelles d'hétéroévaluation et a étudié l'évolution des scores durant une ponction veineuse et une ponction au talon (44).

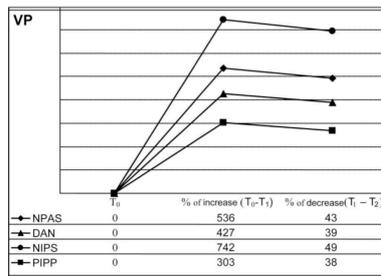


Figure 1. Level of pain scales' change during venepuncture.

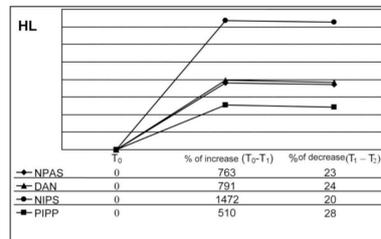


Figure 2. Level of pain scales' change during heel lancing.

Table III. Se, sp, ppv, and npv for low intensity (VP) and high intensity (HL) pain.

| Pain scale | Procedure | se   | sp   | ppv  | npv  |
|------------|-----------|------|------|------|------|
| NPAS       | VP        | 0.64 | 0.99 | 0.99 | 0.74 |
|            | HL        | 0.94 | 0.99 | 0.99 | 0.95 |
| DAN        | VP        | 0.94 | 0.93 | 0.93 | 0.94 |
|            | HL        | 1.0  | 0.93 | 0.93 | 1.0  |
| NIPS       | VP        | 0.44 | 0.99 | 0.98 | 0.64 |
|            | HL        | 0.91 | 0.99 | 0.99 | 0.91 |
| PIPP       | VP        | 0.74 | 1.0  | 1.0  | 0.8  |
|            | HL        | 0.94 | 1.0  | 1.0  | 0.95 |

VP, venepuncture; HL, heel lancing; se, sensitivity; sp, specificity; ppv, positive predictive value; npv, negative predictive values.

L'échelle DAN avait un coefficient de variation assez bas. Cette cotation avait également les paramètres les plus homogènes en terme de spécificité et de sensibilité. La NIPS avait un coefficient de variabilité plus important, l'évaluation était moins précise et plus difficile. Elle est capable de détecter un changement mais précise moins l'intensité de la douleur. La PIPP avait le coefficient de variation le plus bas, c'était l'échelle la plus précise. Sa cotation peut être cependant parfois difficile car les mimiques faciales doivent être vues de façon précise. Cette échelle avait des paramètres plus uniformes en cas de douleur intense plutôt qu'en cas de douleur modérée.

- Limites de ces échelles d'évaluation en néonatalogie

Il n'existe pas de mesures objectives de la douleur. Lors de l'utilisation des différentes échelles décrites ci-dessus, la distribution des chiffres pour coter chacun des différents items comporte inévitablement un biais de mesure. Les biais de mesure peuvent être dus à l'évaluateur, à sa façon de percevoir la douleur, ou au contexte dans lequel il évalue la douleur. La confusion possible entre les manifestations de la douleur et celles dues à d'autres sensations ou besoins, constitue une autre limite lors de l'utilisation de ces échelles. Ainsi chez le jeune enfant, la douleur aiguë est difficile à distinguer des autres causes de stress (anxiété, colère, protestation, frustration). Enfin beaucoup d'échelles utilisent des expressions ou des signes comportementaux qui sont difficiles à percevoir sous des champs stériles, avec un masque de ventilation, une sonde naso-gastrique ou des lunettes de photothérapie.

**En résumé: Les échelles souvent utilisées pour évaluer une douleur aiguë (spontanée et/ou provoquée) sont les échelles DAN, PIPP, NFCS et EVENDOL. Les échelles pouvant être utilisées pour la douleur postopératoire sont les échelles CRIES, EDIN, PIPP, Comfort et Comfort-B, Amiel-Tison et EVENDOL. Les échelles pouvant être utilisées pour la douleur prolongée ou chronique, sont l'EDIN ou la Comfort-B. Il n'existe pas de gold standard pour mesurer la douleur du nouveau-né prématuré. Une analyse multiparamétrique est souvent à envisager pour s'approcher au mieux de la vérité.**

## **b. Les nouvelles techniques de mesure de la douleur**

Plusieurs approches ont été proposées pour tenter d'objectiver l'évaluation de la douleur chez le nouveau-né parmi lesquelles l'enregistrement de l'activité électrique des muscles (électromyographie) et l'enregistrement de l'activité cérébrale (tels que les potentiels évoqués mesurés par électroencéphalogramme). Mais ces mesures sont plus complexes à obtenir au lit du patient et pas toujours spécifiques de la douleur.

Plusieurs travaux portent actuellement sur la modification de l'oxygénation tissulaire cérébrale (Near Infrared Spectroscopy ou NIRS) lors des douleurs aiguës. Cette méthode non invasive, introduite de plus en plus couramment dans les unités de réanimation, traduirait dans ce contexte, l'activité corticale liée à la transmission de l'influx nociceptif. La NIRS a été étudiée lors des ponctions veineuses chez le prématuré. Des différences significatives d'oxygénation cérébrale sont identifiées et diffèrent selon la région corticale explorée. Bartocci (45) a démontré chez 40 nouveau-nés (de 28 à 36 SA) que le toucher et les ponctions veineuses entraînaient des modifications corticales, celles-ci étaient beaucoup plus marquées pour les ponctions veineuses et plus importantes chez les prématurés. Slater a comparé la NIRS avec l'échelle PIPP en montrant un score global de corrélation de 0.72 (46).

La mesure de la conductance cutanée lors de la douleur aiguë a été aussi étudiée. C'est un reflet de l'activité du système nerveux sympathique qui, par la sudation palmaire modifie la conduction. Des variations de la conductance cutanée sont identifiées même chez les prématurés de moins de 28 SA.

L'étude des effets des stimuli douloureux sur l'activité des systèmes sympathiques et parasympathiques a été depuis longtemps envisagée. Mais si le système sympathique a principalement retenu l'attention jusqu'ici son exploitation en pratique courante reste difficile; les variations du tonus parasympathique semble être une nouvelle voie pour le monitoring de la douleur.

## **c. Le moniteur NIPE**

### **Historique et généralités**

Cette innovation a été développée en partenariat par le Dr Logier, le Dr Jeanne (pôle anesthésie du CHRU de Lille) et la société Mdoloris. Vingt-trois ans de recherche et cinq brevets ont été nécessaires au pôle recherche du CHRU de Lille pour mettre au point l'appareil. Le premier moniteur était destiné et adapté aux adultes, il mesurait l'ANI (Analgesia Nociception Index).

L'indice NIPE (Newborn Infant Parasympathetic Evaluation) a été mis au point en 2010 pour mesurer le niveau de douleur des nouveau-nés. Le projet nourrissons vendu par la firme Mdoloris seulement depuis 2014 dans 52 hôpitaux universitaires de 23 pays au total est en pleine expansion. Le CHU de Bordeaux a été le premier hôpital après Lille à s'être équipé.

## Principes théoriques

- Oscillations du rythme cardiaque, arythmie sinusale respiratoire (ASR)

Le tissu pacemaker est responsable de l'automatisme cardiaque mais la fréquence cardiaque est largement sous le contrôle du système nerveux autonome. Le nœud sinusal situé dans le tissu de l'oreillette droite, produirait un rythme cardiaque parfaitement régulier s'il n'était pas sous l'influence du système nerveux autonome.

Une des méthodes possible pour observer les variations entre 2 battements cardiaques à partir de l'ECG est de mesurer les intervalles RR. La visualisation de la suite des intervalles RR (ms) permet de suivre l'évolution temporelle de la fréquence cardiaque. Les variations fines de l'intervalle RR peuvent être modulées par des oscillateurs centraux (centres vasomoteur et respiratoire) et périphériques (oscillations de pression artérielle et mouvements respiratoires).

La modulation par le système nerveux autonome au niveau du nœud sinusal peut être décrite en analyse spectrale (47). Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque. La transformée de Fourier est la plus utilisée et permet de dégager trois pics principaux de fréquences:

- les très basses fréquences (de 0,004 à 0,04 Hz) correspondent à l'activité de la thermorégulation et à d'autres systèmes comme le système rénine-angiotensine-aldostérone.
- les basses fréquences (de 0,04 à 0,15 Hz) correspondent essentiellement à la modulation du tonus sympathique et parasympathique par le baroréflexe.
- les hautes fréquences (de 0,15 à 0,40 Hz) correspondent surtout au tonus parasympathique, dont les variations dépendent essentiellement des mouvements respiratoires. Des interventions pharmacologiques notamment ont permis de caractériser le pic hautes fréquences comme reflet de l'activité parasympathique (47,48) Chaque inspiration entraîne une levée transitoire du tonus parasympathique (par l'étirement de mécano-récepteurs intrapulmonaires) qui est responsable d'une augmentation de la FC. On observe inversement une légère décélération au moment de l'expiration. Cette variation est nommée « arythmie respiratoire sinusale ».

- Variabilité de la Fréquence Cardiaque (VFC) et douleur

Dans le domaine de la recherche clinique, certaines études ont démontré que les processus de régulation du système cardiovasculaire sont étroitement liés à la perception de la douleur (49,50). La douleur entraîne une activation du système nerveux orthosympathique avec une modification de la balance entre système para et orthosympathique. Au cours de situations douloureuses, le tonus sympathique augmente et le parasympathique diminue. Lorsque nous sommes confortables, le tonus parasympathique prédomine: à chaque inspiration on observe une brève accélération de la fréquence cardiaque et une diminution concomitante de l'intervalle RR (correspondant à l'arythmie sinusale respiratoire). Cela se traduit par une large variabilité sur le tracé RR. À l'inverse, lors d'une stimulation nociceptive, le tonus parasympathique décroît et le tonus sympathique augmente. La fréquence cardiaque augmente mais l'effet de l'arythmie respiratoire sinusale sur le RR diminue. Cela se traduit par un tracé RR filtré présentant peu de variabilité. L'étude de variabilité de cet intervalle RR permettrait donc d'évaluer la balance analgésie/nociception.

Chez l'adulte, les phénomènes douloureux, de peur ou d'anxiété sont accompagnés d'une diminution de la VFC haute fréquence, indiquant une diminution du tonus parasympathique. Pendant l'intervention chirurgicale, l'analyse de la VFC est corrélée à la balance entre nociception et niveau d'analgésie (51). Chez l'enfant, une diminution significative de la puissance spectrale dans les hautes fréquences a été observée au cours d'actes chirurgicaux

douloureux suggérant une diminution de l'influence parasympathique au cours du stimulus nociceptif (52).

▪ Elaboration indices ANI et NIPE (53–55)

De ces constatations, l'équipe de Lille a mis au point un algorithme mathématique permettant de différencier les effets sympathiques et parasympathiques. L'élaboration de l'ANI, puis secondairement du NIPE, est donc fondée sur l'influence du cycle respiratoire sur l'intervalle RR de l'électrocardiogramme. C'est la mesure d'amplitude des modulations respiratoires de la série RR, qui est analysée pour mesurer l'état de la balance analgésie/nociception et extraire les indices liés à l'intensité de la douleur.

1) Détection des intervalles RR (en ms)

Le signal ECG peut être perturbé par des artefacts (mouvements du patient, extrasystoles, etc.) qui nuisent à l'analyse des intervalles RR. Pour remédier à ce problème, les constructeurs ont mis en place un filtre en temps réel de la série RR. Le principe repose sur la détection et le remplacement, dans la série RR, des échantillons RRi erronés. La détection tient compte de la morphologie des artefacts les plus fréquents en électrocardiographie. Les échantillons erronés sont remplacés par des échantillons corrigés. Ainsi, les zones perturbées de la série RR sont reconstituées de façon vraisemblable tout en gardant l'information temporelle de l'enregistrement.

2) Ré-échantillonnage

La série RR obtenue est rééchantillonnée à 8 Hz puis isolée dans une fenêtre temporelle de 64 secondes (soit 512 échantillons).

3) Normalisation du signal

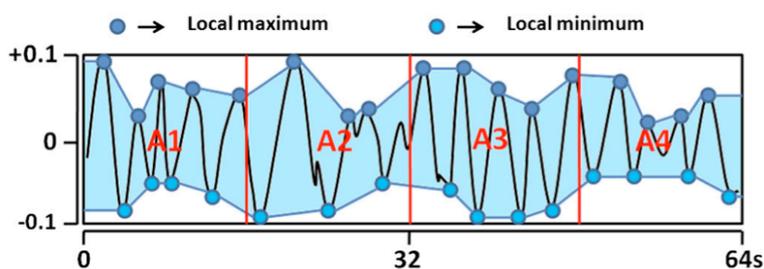
Dans un premier temps, l'algorithme de normalisation consiste à calculer la valeur moyenne M des RR dans la fenêtre. La valeur moyenne des intervalles RR présents dans la fenêtre est soustraite à chaque échantillon RR. Ces RR résultants sont ensuite utilisées pour le calcul de la norme. Enfin chaque intervalle RR est divisé par la norme. Ainsi, cela permet de minimiser les variations inter et intra-individuelles.

4) Utilisation d'un filtre numérique (> 0.15 Hz)

L'élaboration de l'indice étant basée sur l'analyse de l'influence de la respiration sur la série RR, le signal est filtré par un filtre numérique afin d'y isoler l'influence respiratoire, typiquement dans la bande de haute fréquence au-delà de 0,15 Hz qui correspond, comme nous l'avons vu précédemment, à l'activité parasympathique.

5) Calcul de 4 aires sous la courbe (1 AUC /16 sec)

Sur ce signal filtré et normalisé on détecte les maxima et minima locaux pour tracer l'enveloppe, puis on divise la surface sous la courbe en 4 sous-aires: A1, A2, A3 et A4.



On définit le minimum des 4 sous-aies:  $AUC_{min} = \text{minimum}(A1, A2, A3, A4)$ . On calcule alors l'indice de variabilité NIPE par une règle de 3 afin d'obtenir une mesure entre 0 et 100. Le concepteur considère l'enfant comme douloureux lorsque le NIPE est inférieur à 50.

## **Etudes cliniques**

### Concernant l'ANI:

Deux études (53) réalisées par l'équipe à l'origine de la conception de ce moniteur, montrent une diminution de l'ANI lors des stimulations nociceptives. La première portait sur 27 patients adultes sous anesthésie générale. Logier et al. observaient une diminution de l'ANI au moment des temps opératoires douloureux et cette diminution était observée 10 minutes avant l'apparition des signes cardiovasculaires nécessitant une injection d'opioïdes. L'anesthésiste n'avait pas accès au chiffre d'ANI durant l'intervention. La seconde étude, réalisée sur 28 enfants (2 mois à 18 ans) par la même équipe, retrouvait pendant la réalisation d'une biopsie musculaire sous sédation légère, une diminution de l'ANI chez les enfants ayant une augmentation du score FLACC > 4 (Face Legs Activity Cry Consolability). L'échelle FLACC est habituellement utilisée afin d'évaluer la douleur post-opératoire.

Chez les patients éveillés, il existe une relation linéaire négative entre l'ANI et les scores de douleur à la fois pendant le travail obstétrical ou en salle de surveillance post interventionnelle après anesthésie générale.

Le Guen et al., ont mis en évidence durant le travail chez la femme enceinte, une corrélation inverse entre les valeurs d'ANI et l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur malgré les variations induites par la fréquence respiratoire irrégulière chez ces patientes non ventilées avec contractions utérines (56).

Ces résultats préliminaires sont confortés par une seconde étude comparant l'ANI et l'évaluation de la douleur numérique simple (ENS) en post opératoire sur 200 patients. Une relation inverse était retrouvée entre ANI et ENS et un chiffre d'ANI inférieur à 57 était associé à une douleur modérée à intense (ENS>3) avec une ASC de la courbe ROC à 0,86 (57).

L'équipe de Gall a comparé l'ANI avec l'échelle FLACC en post opératoire chez des enfants de 7 ans d'âge moyen. Il y avait 32 enfants dans le groupe contrôle et 33 dans le groupe post chirurgie. Tous les enfants avaient une douleur modérée à intense dans le groupe chirurgical (FLACC>4), contrairement au groupe contrôle. Les indices instantanés d'ANI étaient significativement plus bas dans le groupe chirurgie. Une corrélation linéaire négative a été démontrée entre l'index ANI et les score FLACC. Selon les courbes ROC, le cut-off de 56 pour l'indice moyenné est le plus prédictive d'un score de FLACC > 4. Le monitoring par l'ANI pourrait donc être intéressant dans le monitoring continu de la douleur post opératoire chez l'enfant non communiquant (58).

### Concernant l'indice NIPE:

L'équipe de Lille a secondairement élaboré un index similaire à l'ANI adapté aux conditions hémodynamiques particulières du nouveau-né, chez des patients admis en réanimation néonatale après un geste chirurgical majeur.

#### 1) Corrélation NIPE et EDIN (59)

Le but de l'étude était d'évaluer la douleur post opératoire avec le score d'EDIN et l'indice NIPE. L'étude a inclus des nouveau-nés d'âge gestationnel >34 semaines ( $n=28$ ) entre 2 et 72 heures après la chirurgie.

La variabilité de la fréquence cardiaque a été enregistrée pendant 2 heures. La douleur postopératoire était évaluée par le score d'EDIN à la fin des 2 heures d'enregistrement. Les nouveau-nés ont été divisés en 2 groupes:

Groupe 1: « EDIN bas », quand le score était  $< 5$

Groupe 2: « EDIN haut », potentiellement douloureux, quand le score était  $\geq 5$ .

La valeur moyenne de l'EDIN était de  $2 \pm 1$  et  $7 \pm 2$  respectivement dans les groupes 1 et 2. Les deux groupes ne présentaient pas de différence pour les données liées à l'anesthésie générale, le rythme cardiaque de base, la fréquence respiratoire, la SpO<sub>2</sub>, la pression artérielle moyenne et les posologies de morphine. L'index NIPE était significativement plus bas dans le groupe 2 que dans le groupe 1 ( $p < 0,01$ ), et une diminution de l'index était en mesure de prédire un score d'EDIN  $> 5$  avec une sensibilité de 83 %, une spécificité de 80 %, une valeur prédictive positive de 88 % et une valeur prédictive négative de 73 %. L'indice NIPE était significativement corrélé à l'EDIN et pourrait constituer un outil intéressant dans le monitoring de la douleur chez les nouveau-nés.

2) Une étude de 2011 a permis d'évaluer ce moniteur dans la douleur prolongée du nouveau-né. 41 nouveau-nés ont été inclus, 22 nés par voie non-instrumentale et 19 par voie instrumentale. 27 nouveau-nés avaient un EDIN haut ( $\geq 5$ ) et 14 un EDIN bas (EDIN  $< 5$ ). Il y avait plus d'enfants du groupe « EDIN haut » dans le groupe enfants nés par extraction instrumentale. Même si la FC moyenne basale était la même dans les deux groupes, le groupe EDIN haut avait une AUCmax significativement plus basse avec des tracés RR significativement différents. Une décroissance de l'indice doit être considérée comme un signal d'un possible inconfort voire d'une douleur pour le personnel soignant (60).

3) La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) a été comparée avant et après des phases standardisées de cocooning associé à la voix humaine effectuées par la mère, d'une part, et par une tierce personne, d'autre part. Dix enfants ont été inclus (âge gestationnel médian = 33 semaines). Une augmentation statistiquement significativement de l'indice de VFC après la période du cocooning associé à la voix humaine comparée à la période de base a été observée (61).

### **Avantages**

C'est un outil de mesure continu (analyse en temps réel) et non-invasif (pas d'électrodes supplémentaires).

Il est facile d'interprétation: l'échelle de l'indice est comprise entre 0 et 100. Plus l'indice est élevé plus le patient est confortable.

L'existence des deux indices permet d'avoir une évaluation de la douleur prolongée et de la douleur aiguë. Le NIPE moyenné permet d'évaluer le bien-être généré par les soins de développement et de favoriser leur mise en place afin d'optimiser l'environnement des nouveau-nés prématurés. Le NIPE instantané permettrait d'évaluer la douleur lors d'un geste bref invasif, d'une procédure aiguë potentiellement douloureuse et d'adapter l'analgésie médicamenteuse.

### **Limites**

Ces indices permettent donc une mesure qualitative et quantitative de la variabilité de la fréquence cardiaque, modulée par le système nerveux autonome.

Le moniteur NIPE a été élaboré pour permettre l'évaluation objective et continue de la composante parasympathique des nouveau-nés, du grand prématuré (26 semaines d'aménorrhée) jusqu'à l'âge de 2 ans, à partir de l'ECG fourni par le scope cardiorespiratoire. Cet outil continu et subjectif pourrait être intéressant dans le monitoring de la douleur chez les nouveau-nés prématurés. D'autres études sont cependant nécessaires afin de déterminer la

place de ce moniteur en pratique quotidienne. D'autres études sont d'ailleurs en cours de publication afin de confirmer ces premiers résultats encourageants: comparaison des modes de CPAP, effet du peau à peau, comparaison avec le DAN...

Selon les recommandations du fabricant, l'ANI peut ne pas être interprétable dans les situations suivantes: arythmie, apnée ou cycle respiratoire inférieur à 8 cycles/min, présence d'un stimulateur cardiaque, pathologies (épilepsie, accident vasculaire cérébral) ou médicaments (atropine, vasopresseurs) perturbant la régulation du système nerveux autonome. Là aussi, d'autres études sont nécessaires afin de déterminer les médicaments susceptibles d'influencer ces indices.

Enfin, les constructeurs estiment que le cut-off en dessous duquel le patient serait douloureux est autour de 50, cependant d'autres études sont nécessaires afin de le confirmer et/ou le préciser. Ces études sont d'autant plus difficiles à mener qu'il n'existe pas de méthode de référence pour évaluer la douleur dans cette population.

## **D. Traitement de la douleur en néonatalogie**

Avant de traiter la douleur, il faut avant tout chercher à l'éviter et la prévenir. Une des meilleures façons de prévenir la douleur est de limiter le nombre de stimulations nociceptives. Cette limitation passe par une évaluation répétée de la nécessité de chacun des gestes invasifs pratiqués en néonatalogie. Néanmoins, comme beaucoup de gestes sont indispensables à la prise en charge de ces nouveau-nés, des moyens antalgiques ont été développés.

### **1) Moyens non pharmacologiques (62,63)**

#### **a. Solutions sucrées**

Depuis une vingtaine d'années, plusieurs études ont montré la diminution des manifestations douloureuses chez les nouveau-nés lorsque des solutions sucrées étaient administrées. Les réponses au saccharose oral ne sont spécifiques ni de cette substance ni de la classe des hydrates de carbone. Les effets du saccharose relèvent plus du goût « sucré », car d'autres solutions sucrées sont également efficaces. Le mécanisme d'action des solutions sucrées n'est pas encore élucidé mais il agirait probablement par la libération d'opioïdes endogènes.

Plusieurs revues systématiques de la littérature ont été réalisées par la Cochrane Collaboration pour déterminer l'efficacité, les modalités d'administration et la sécurité du saccharose. La dernière, de 2013, incluait 57 études et comportait 4 730 nouveau-nés au total (64). L'efficacité analgésique a été évaluée selon les études par des critères physiologiques, des modifications comportementales et/ou de scores de douleur. Les données des études incluses dans cette revue montrent que le saccharose est efficace pour réduire la douleur des gestes de courte durée et d'intensité légère à modérée tels que les ponctions au talon ou les ponctions veineuses. Par contre, le saccharose a une efficacité limitée pour des gestes de plus

longue durée ou des douleurs plus intenses. En effet, le saccharose seul n'était probablement pas suffisant pour les injections sous-cutanées, les examens ophtalmologiques et les poses de sondes urinaires. Les auteurs recommandent des administrations répétées de solutions sucrées associées à d'autres moyens analgésiques. Les doses qui se sont montrées efficaces variaient de 0,5 à 2 ml avec une concentration allant de 12 à 50 %.

Cette revue de la littérature a montré que les solutions sucrées pouvaient être efficaces avec des effets secondaires minimes voire inexistantes. Seize études se sont précisément intéressées aux effets secondaires de l'administration de saccharose. Six études ont rapportés des effets secondaires mineurs. Il s'agissait d'événements brefs comme des épisodes hypoxémiques, des bradycardies, des fausses routes avec une résolution spontanée dans la grande majorité des cas. Il n'existe pas à ce jour de preuves solides d'un effet néfaste de ces solutions sur le développement neurologique et cognitif à long terme des nouveau-nés.

Les doses optimales n'ont pas encore été bien définies, et nécessitent d'autres études afin d'adapter les doses au poids et à l'âge gestationnel des nouveau-nés. Des très faibles doses de saccharose à 24 % (contenant 0,01 à 0,02 g) se sont montrées efficaces pour réduire la douleur des nouveau-nés de très faible poids, tandis que chez les nouveau-nés à terme, des doses plus fortes (0,24 à 0,50 g) réduisaient le temps de pleurs après un geste douloureux.

Ces solutions doivent être administrées environ 2 minutes avant le geste. L'effet analgésique dure au maximum 5 à 7 minutes. Si le geste dépasse cette durée, une autre administration orale est recommandée. Johnston et al. ont démontré que l'administration de doses répétées de saccharose (2 minutes avant la ponction, juste avant la ponction et 2 minutes après) était plus efficace qu'une dose unique de saccharose pour réduire la douleur de ponctions au talon chez 48 prématurés (65). L'effet analgésique du saccharose ne semble pas être influencé par la gravité de la pathologie de l'enfant, l'âge postnatal, ou le nombre de gestes douloureux.

L'effet analgésique du glucose oral à des concentrations allant de 25 à 30 % a été montré par plusieurs études chez le nouveau-né à terme lors des ponctions veineuses et chez le nouveau-né prématuré. Le G30% a le même pouvoir analgésique que le saccharose. En revanche, le glucose à 10 % n'a pas montré d'efficacité analgésique (66).

L'académie américaine de pédiatrie et la société canadienne de pédiatrie ont recommandé en 2000 l'utilisation du saccharose pour la réalisation des gestes tels que les ponctions au talon, des injections, ou la pose de voies veineuses. L'AFSSAPS en 2009 recommande l'utilisation de solutions sucrées accompagnée d'une succion non nutritive pour prévenir la douleur chez les nouveau-nés, en particulier pour prévenir la douleur liée à la vaccination chez les enfants de moins de 4 mois.

Voici le protocole d'administration 2013 proposé sur le site internet PEDIADOL.org (67)

| Déroutement du soin   |  |
|---|--|
| Préparer le matériel nécessaire au soin.<br>Installer l'enfant confortablement (regroupement des 4 membres, cocon, etc.), lui parler, expliquer le soin aux parents.<br><b>Commencer à faire téter le bébé avant de débiter l'administration de la solution sucrée.</b><br>Déposer la solution sucrée sur la <b>pointe de la langue</b> (à l'aide d'une seringue entérale de 1 mL ou de la dosette), <b>goutte par goutte, 2 minutes</b> avant le geste douloureux.<br><b>Le délai de 2 minutes doit impérativement être respecté</b> pour obtenir une réelle efficacité.<br>Faire téter une tétine au bébé pendant toute la durée du soin.<br>Faire la désinfection de la peau, l'enfant manifeste un mouvement de retrait, redonner la dose.<br>Renouveler l'administration si le soin se prolonge au-delà de 5 minutes car l'effet disparaît après ce délai. |  |
| Posologie   |  |
| Poids   | Quantité de solution sucrée              |
| ≤ 1 000 g   | <b>1 à 2 gouttes</b> soit 0,05 à 0,1 mL  |
| De 1 000 à 1 500 g  | <b>3 à 4 gouttes</b> soit 0,15 à 0,2 mL  |
| De 1 500 à 2 000 g  | <b>5 à 7 gouttes</b> soit 0,25 à 0,35 mL |
| ≥ 2 000 g   | <b>8 à 10 gouttes</b> soit 0,4 à 0,5 mL  |
| Fréquence des prises dans la Journée : 6 à 8 fois par jour.<br>Ces posologies en fonction du poids sont indicatives. Les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin peuvent avoir besoin de posologies plus importantes.<br>Une posologie jugée efficace lors d'un soin pour un enfant peut d'emblée être utilisée pour ce même enfant lors du soin suivant.<br>Pour le nouveau-né à terme ou le nourrisson, il ne semble pas y avoir d'avantage à augmenter la posologie, mais renouveler selon les réactions de l'enfant (l'important c'est le goût sucré dans la bouche).   |  |

## **b. La succion non nutritive (SNN)**

L'effet bénéfique de la succion non nutritive chez les êtres humains est étudié depuis le milieu des années 80.

Shiao et al., dans une méta-analyse de 1997, ont montré que la SNN permettait de diminuer la fréquence cardiaque et d'augmenter l'oxygénation périphérique (TcPO<sub>2</sub>) en dehors de toute stimulation et encore plus significativement lors de stimulations douloureuses. Ces effets étaient plus importants chez les prématurés par rapport aux nouveau-nés à terme (68).

Carbajal et al. ont montré un effet analgésique de la succion d'une tétine lors de la réalisation des ponctions veineuses chez des nouveau-nés à terme. Dans leur étude, l'effet analgésique des tétines a été synergique avec l'administration d'une solution sucrée.

L'association de saccharose ou d'une solution sucrée avec la succion d'une tétine est reconnue actuellement comme un des moyens analgésiques non pharmacologiques les plus efficaces chez les nouveau-nés (66).

## **c. L'allaitement et le lait maternel**

Dans l'étude de Gray et al., 30 nouveau-nés à terme subissant des prélèvements au talon furent randomisés soit à être allaités pendant le prélèvement, soit à rester dans leurs berceaux pendant la prise de sang. Les pleurs et les grimaces étaient réduits de 91% et de 84%, respectivement, chez les enfants allaités par rapport à ceux du groupe contrôle (69).

Carbajal et al. ont aussi étudié les effets analgésiques de l'allaitement maternel chez 180 nouveau-nés à terme subissant une ponction veineuse. L'allaitement maternel a été supérieur à l'administration de placebo ou au portage maternel seul. Il n'y avait pas de différences significatives concernant la cotation DAN entre le groupe recevant du glucose à 30% et l'allaitement maternel (70).

Shah et al. ont mené une revue systématique de la littérature à ce sujet (71). Parmi les vingt études éligibles, dix avaient évalué l'allaitement maternel et dix avaient évalué le lait maternel seul. Les nouveau-nés du groupe allaitement maternel avaient une accélération moindre de la fréquence cardiaque, une plus faible proportion des temps de pleurs en comparaison avec le positionnement, le portage maternel, le placebo, la tétine ou le groupe saccharose. Les scores PIPP étaient significativement plus bas dans le groupe allaitement maternel en comparaison avec le placebo ou le saccharose. Les scores de DAN étaient significativement plus bas dans le groupe allaitement maternel par rapport au groupe placebo, mais pas par rapport au groupe glucose.

L'allaitement maternel pourrait donc être un moyen analgésique intéressant chez les nouveau-nés à terme, mais est plus compliqué voire impossible à mettre en place chez les nouveau-nés prématurés.

Les études concernant l'effet analgésique du lait maternel seul (sans allaitement) ont abouti à des résultats discordants. Dans la revue Cochrane de 2012, 10 études étaient concernées et concluaient que les nouveau-nés auxquels on donnait du lait maternel complémentaire avaient une accélération plus faible de la fréquence cardiaque et une réduction de la durée du cri par rapport au groupe placebo, mais moindre que dans les groupes recevant du glucose. Aucune étude ne montrait de différences significatives sur les scores de douleur et les échelles validées en néonatalogie entre le lait maternel seul et les solutions sucrées. Le lait maternel seul nécessite des études supplémentaires et ne peut donc pas à l'heure actuelle être considéré comme un moyen analgésique suffisant.

#### **d. Autres moyens non pharmacologiques**

L'emmaillotement a pour effet de réduire la détresse provoquée par la douleur d'une ponction au talon chez le nouveau-né mais cet effet reste modeste.

Le positionnement du bébé peut également jouer un rôle dans la diminution de la douleur. Prasopkittikun et Tilokskulchai ont mené une analyse systématique des études effectuées en Thaïlande sur les méthodes non pharmacologiques visant à réduire les réponses douloureuses des nouveau-nés à la ponction au talon. Ils ont ainsi inclus 4 études valables retrouvant l'emmaillotement comme mesure efficace pour alléger les scores de douleur des nouveau-nés, mais également le fait de tenir l'enfant dans les bras en le touchant et le fait de positionner l'enfant avec ses bras et ses jambes en flexion (72).

Des études récentes, que nous détaillerons par ici, ont testé d'autres techniques de prise en charge comme le peau à peau, les stimulations sensorielles, la musique ou le bercement...

Ces nouveaux moyens d'analgésie rentrent également dans le cadre des soins de développement instaurés de plus en plus dans les services de néonatalogie. Ils ont pour but d'améliorer la prise en charge du nouveau-né prématuré, d'améliorer son confort en limitant les situations de stress. Ils participent à l'optimisation d'une analgésie multimodale.

## **2) Moyens pharmacologiques**

#### **a. Particularités en néonatalogie**

Bien qu'un nombre important de traitements médicamenteux à visée analgésique ou sédatrice soient actuellement disponibles, beaucoup d'entre eux n'ont pas l'AMM chez les nouveau-nés. La plupart des traitements utilisés sont encore insuffisamment étudiés chez le nouveau-né et en particulier chez le nouveau-né prématuré.

La pharmacodynamique et la pharmacocinétique des médicaments diffèrent beaucoup de celles observées chez les enfants plus grands. En effet, les paramètres pharmacocinétiques durant les premiers jours de vie changent en raison de la maturation des systèmes enzymatiques et des modifications dans la composition corporelle. Ceci est encore plus vrai chez les nouveau-nés prématurés.

Les posologies utilisées sont parfois empiriques et peu de traitements sont validés. Nous citerons ci dessous les traitements pharmacologiques utilisés en néonatalogie en détaillant davantage ceux indiqués pour prévenir la douleur aiguë.

#### **b. Antalgiques de pallier 1: paracétamol**

Les posologies orales de paracétamol sont de 15 mg/kg/6 heures quel que soit le terme ou le poids avec un maximum de 60 mg/kg/j chez le nouveau-né et 80 chez le nourrisson de plus d'un mois.

Concernant la dose intraveineuse, l'AMM a été modifiée en raison d'accidents de surdosage chez des enfants de moins de 10 kg. Les résumés des caractéristiques du produit actuels fixent une posologie de moitié pour le nouveau-né et le nourrisson de moins de 10 kg soit 7,5 mg/kg/prise. Le paracétamol IV est dosé à 10 mg/ml. Cependant des études récentes de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et de sécurité

ont permis de mieux définir le dosage en fonction de la maturité métabolique du nouveau-né et du nourrisson (73,74).

Cela a abouti à de nouvelles recommandations d'experts (75):

Pour les nouveau-nés entre 28-44 SA:

20 mg/kg (2 ml/kg) en dose de charge,

Puis 10 mg/kg (1 ml/kg) en dose d'entretien,

par 12 heures entre 28-31 SA et par 6 heures entre 32-44 SA.

A partir de 44 SA révolues (1 mois):

Pas de dose de charge,

15 mg/kg (1,5 ml/kg) /6 heures quelque soit le poids.

Une revue de littérature Cochrane publiée en 2015 sur l'utilisation du paracétamol chez les nouveau-nés incluait 8 études et 614 patients. Le paracétamol ne permettait pas de réduire la douleur associée aux piqûres, aux examens ophtalmologiques des nouveau-nés prématurés et aux extractions instrumentales. Les scores de douleur (PIPP, DAN...) n'étaient pas significativement différents voire supérieurs pour le groupe paracétamol par rapport au placebo. Le paracétamol était moins efficace que les solutions sucrées. Il permettrait par contre de réduire la dose totale de morphine en post opératoire. Aucun effet secondaire était rapporté (76).

### **c. Crème Emla (lidocaïne/prilocaine)**

La crème Emla est un anesthésique local. C'est la seule spécialité de crème anesthésiante disponible en France. La profondeur de pénétration est d'environ 2 à 3 mm après 1 à 2 heures d'application.

Taddio et al. ont réalisé une revue systématique de la littérature concernant l'utilisation de la crème Emla chez le nouveau-né (77). Bien que cette revue indique que la crème Emla est globalement efficace chez le nouveau-né, son efficacité analgésique semble moindre que celle observée chez l'enfant plus grand. Son efficacité seule chez les grands prématurés reste controversée.

Concernant sa toxicité, il n'a pas été démontré à ce jour d'élévation toxique de méthémoglobémie liée à la toxicité de la prilocaine chez les nouveau-nés après application de cette crème anesthésiante. Mais il n'existe pas d'études randomisées contrôlées à ce sujet chez le prématuré de moins de 30 SA. L'Emla ne dispose pas d'AMM chez les prématurés de moins de 37 SA même si elle reste quotidiennement utilisée dans de nombreux services de néonatalogie.

### **d. Pallier 2: Nalbuphine**

C'est un morphinique de type agoniste-antagoniste, c'est à dire qu'il active les récepteurs morphiniques mais peut également antagoniser les effets de la morphine en cas de co-administration. L'AMM de ce produit autorise son usage chez l'enfant de plus de 18 mois. En pratique, il est largement prescrit, même en néonatalogie. Même si ce médicament est utilisé sans adaptation posologique (0.2 mg/kg/6 heures), une surveillance adaptée à l'âge de l'enfant reste obligatoire. La nalbuphine présente des inconvénients: elle n'est pas utilisable par voie orale et elle ne peut pas être co-administrée avec des molécules de palliers 3.

### e. Pallier 3: Les morphiniques

- L'analgésique central le plus utilisé en néonatalogie est la morphine. La morphine exerce son action analgésique essentiellement par une activation des récepteurs  $\mu$ . Kart et al. ont réalisé une méta-analyse sur la pharmacocinétique de la morphine chez le nouveau-né (78,79). La demi-vie est de 9 +/- 0.75 heure chez le prématuré et de 6,5 +/- 2,8 h chez le nouveau-né à terme. La clairance est de 2,2 +/- 0,7 ml/min/kg pour le prématuré et de 8,1 +/- 3,2 pour le nouveau-né à terme. Les débits de perfusion continue de morphine devraient être compris entre 10 et 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  et probablement plus bas chez les grands prématurés. Il existe une très grande variation inter-individuelle concernant les effets de la morphine dans cette population, ce qui doit conduire à mettre en place un titrage initial afin d'obtenir un effet analgésique efficace. Une surveillance rapprochée et une réévaluation pluri-quotidienne doivent ensuite être effectuée.

Alors que la morphine est efficace pour la douleur continue, les effets analgésiques de la morphine sur la douleur aiguë ponctuelle restent encore incertains chez le nouveau-né prématuré. En effet, des études récentes semblent mettre en doute l'efficacité de la morphine dans ce contexte. Deux études randomisées contre placebo n'ont pas montré d'effet analgésique de la morphine en perfusion continue lors des aspirations trachéales (80) ou des ponctions au talons des nouveau-nés prématurés (81). Ces résultats amènent à penser qu'une perfusion continue de morphine n'élimine pas la nécessité d'administrer des moyens analgésiques supplémentaires lors de gestes douloureux.

A court terme des hypotensions, des apnées et des bradycardies peuvent apparaître surtout lorsque des doses importantes sont utilisées. Concernant les effets à moyen ou long terme, une étude a montré que la morphine administrée en période néonatale n'avait pas d'effets indésirables sur l'intelligence, la fonction motrice ou le comportement chez des enfants évalués à l'âge de 5-6 ans (82). Mais une étude multicentrique internationale a montré que l'administration systématique de morphine en intraveineuse continue aux nouveau-nés prématurés de moins de 22 à 33 SA en ventilation mécanique ne réduisait pas non plus l'incidence d'HIV sévère, de la leucomalacie périventriculaire, ou de mortalité chez les nouveau-nés prématurés ventilés (83).

- Le sufentanil est cinq à dix fois plus puissant que le fentanyl. De nombreuses équipes utilisent le sufentanil pour une sédation prolongée ou en association à un hypnotique pour l'intubation des nouveau-nés prématurés.

### f. Non morphiniques

#### Le propofol

Le propofol est utilisé dans certaines réanimations néonatales françaises pour l'induction anesthésique des nouveau-nés y compris prématurés.

C'est une molécule largement utilisée dans les unités de réanimation pédiatrique anglaises et américaines pour la sédation prolongée et pour la prémédication lors des gestes douloureux. Son efficacité et sa sécurité ont été montrées lors de la réalisation des gestes chez l'enfant. Dans l'étude randomisée de Vardi et al. publiée en 2002, le confort et la sédation obtenue avec le propofol était aussi satisfaisante que celle obtenue avec la kétamine (84).

Des bolus de 0.5 à 1 mg/kg sont effectués jusqu'à la sédation désirée puis une dose d'entretien de 2 à 6 mg/kg/h est réalisée tout au long du geste. Le principal avantage de cette molécule est son effet on/off sans accumulation.

Cependant, des hypotensions et des dépressions respiratoires sont rapportées. Son utilisation

nécessite donc un monitoring cardiorespiratoire constant. Il doit être noté que chez l'enfant la perfusion continue de plus de 24 heures n'est pas recommandée en raison du risque du Propofol Infusion Syndrom.

### **La kétamine**

La kétamine est une molécule qui bloque les récepteurs spécifiques à la glutamine appelés récepteur NMDA. Il s'agit d'un psychotrope sédatif qui procure une perte de conscience par déconnexion de tous les stimuli extérieurs, engendrant une anesthésie dissociative. Elle a également un effet analgésique à faibles doses.

Les réflexes de protection pharyngés et laryngés sont simplement déprimés et le tonus musculaire préservé. En période néonatale, les perturbations hémodynamiques systémiques et pulmonaires paraissent très faibles. Il n'y a ni retentissement circulatoire cérébral ni hypertension intracrânienne. Le risque théorique d'apnée, d'hallucinations, d'agitation, et d'augmentation des sécrétions salivaires, est mentionné dans les études néonatales mais peut être prévenu par l'administration de midazolam et d'atropine.

Elle est actuellement utilisée par des équipes lors de l'intubation des nouveau-nés en salle de naissance et en prévention de certains gestes invasifs (pose de cathéters notamment) en réanimation néonatale. La voie intraveineuse est la plus utilisée et la mieux connue en néonatalogie. La voie orale s'avère intéressante via la production de norkétamine. Ce métabolite comporte des effets analgésiques propres. La kétamine *per os* a également une durée d'action plus longue. Elle est utilisée en prémédication ou dans la prévention des douleurs liées à des gestes d'urgence ou invasifs en pédiatrie.

Ces caractéristiques font de la kétamine un choix intéressant pour le soulagement de la douleur induite par les soins. Les doses recommandées sont de 0,5 à 2 mg/kg par voie intraveineuse ou de 2 à 5 mg/kg *per os* ou intra-rectal (85). Malgré cette utilisation croissante, les publications sur l'utilisation de la kétamine chez le nouveau-né sont relativement peu nombreuses. Nous nous intéresserons davantage à cette molécule dans la troisième partie.

### **La dexmédétomidine**

C'est un agoniste alpha2-adrénergique. Sa principale indication est la sédation vigile. Il s'agit d'une nouvelle molécule dont l'utilisation se développe en réanimation pédiatrique et néonatale (86). Plusieurs travaux cherchent à démontrer la sûreté de cette molécule chez les nouveau-nés. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires afin de préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique.

## **II. Evaluation de la douleur lors de la pose des cathéters épicutanéocaves chez les nouveau-nés prématurés**

### **A. INTRODUCTION**

La douleur des nouveau-nés prématurés, trop longtemps méconnue, est désormais admise par toute la communauté scientifique. Le nouveau-né prématuré est apte sur le plan anatomique à traiter l'influx nociceptif. L'immaturation du système nerveux touchant principalement les systèmes inhibiteurs, comparés aux enfants plus âgés, les nouveau-nés sont donc probablement plus sensibles à la douleur. L'existence d'un retentissement des stimuli douloureux en période néonatale sur le comportement ultérieur de l'enfant incite à une reconnaissance, une évaluation et une prise en charge adaptée de la douleur. Dans l'étude EIPPAIN 1 (23), 79% des gestes douloureux recensés dans les services de néonatalogie ont été réalisés sans analgésie spécifique pour le geste. Les premiers résultats d'EIPPAIN 2, réalisée 6 ans après, montreraient que les gestes douloureux sont toujours très fréquents mais l'analgésie serait globalement plus utilisée. Elle resterait cependant insuffisante pour certains gestes comme les effractions cutanées.

Afin d'assurer une nutrition parentérale prolongée optimale et de maintenir un abord veineux satisfaisant, l'utilisation d'un cathéter épicutanéocave (KTPC) en néonatalogie est souvent indispensable. La technique du cathétérisme épicutanéocave, décrite initialement par Shaw en 1973, consiste en la mise en place d'un cathéter en position cave par le biais d'une veine périphérique. Le point d'entrée peut être situé sur n'importe quelle veine périphérique. Les cathéters épicutanéocave (peripherally inserted central catheter) font partie du groupe des cathéters de durée « intermédiaire » et sont donc indiqués classiquement lorsque l'abord veineux est nécessaire pour plus de 7 jours et moins de 3 mois. Chez les nouveau-nés prématurés, ces cathéters permettent également la préservation du capital veineux, la diminution des ponctions douloureuses et la diminution du nombre d'infections par rapport aux voies veineuses périphériques (87). Au CHU de Bordeaux, une centaine de KTPC est posée par an dans les unités de néonatalogie et réanimation néonatale.

La pose du KTPC est un geste invasif et douloureux. Elle est faite par un médecin (interne et/ou senior). Plusieurs tentatives peuvent être nécessaires et cela peut durer plusieurs heures. La douleur induit un stress adrénérgique à l'origine d'une vasoconstriction périphérique rendant la pose encore plus difficile. Une mauvaise prise en charge de la douleur liée à la ponction veineuse peut induire un stress chez l'enfant à l'origine d'une agitation complexifiant le geste. Les nouveau-nés prématurés peuvent également présenter des apnées, bradycardies ou épisodes hypoxiques quand la durée du geste s'allonge. La douleur induite par ce geste spécifique n'a jamais été précisément décrite.

L'échelle DAN, d'utilisation simple et facile à mettre en œuvre, a été élaborée pour mesurer la douleur lors d'un geste invasif chez un nouveau-né prématuré ou à terme (36). Une analyse multiparamétrique est souvent à envisager pour tenter de s'affranchir du caractère subjectif des échelles d'hétéroévaluation. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est une méthode nouvelle non invasive pour la mesure de la douleur et du confort du nouveau-né et de l'enfant. L'indice NIPE (Newborn Infant Parasympathetic Evaluation) a été

mis au point en 2010 pour mesurer le niveau de douleur des nouveau-nés par l'analyse de la régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome (47, 52). Le moniteur NIPE évalue l'activité parasympathique par l'analyse de la VFC. Il se branche directement au moniteur multiparamétrique. Cet indice de variabilité haute fréquence a déjà été validé chez l'adulte (51, 53) et récemment adapté au nouveau-né prématuré (59-60). L'action synergique des solutions sucrées et de la succion non nutritive a été clairement montrée. Elles sont efficaces pour une douleur provoquée légère à modérée. Le protocole d'analgésie le plus répandu dans les services, y compris au CHU de Bordeaux pour la pose des KTPC est l'administration de glucose à 30% associé à la succion non nutritive. Mais il nous paraît insuffisant pour cette procédure pouvant durer plusieurs heures. D'autres mesures comme la contenance, le bercement physique ou par la voix peuvent y être associées.

Notre étude est une évaluation des pratiques professionnelles. Elle cherche à évaluer la douleur induite par la pose d'un KTPC par l'intermédiaire d'une échelle d'hétéro-évaluation : l'échelle DAN et avec la mesure du tonus parasympathique par l'indice NIPE.

Les objectifs secondaires de l'étude sont la recherche de facteurs influençant le ressenti douloureux des nouveau-nés pour envisager l'amélioration des protocoles d'antalgie et la vérification de la corrélation positive de l'indice NIPE avec l'échelle DAN.

## **B. MATERIEL ET METHODES**

### **➤ Généralités**

Nous avons réalisé une étude clinique monocentrique, prospective et observationnelle, d'août 2015 à décembre 2015.

#### **Objectif principal**

Evaluer la douleur induite par la pose du KTPC chez les nouveau-nés prématurés bénéficiant d'une analgésie par glucose 30% et succion non nutritive.

Le critère principal de jugement est donc l'analgésie évaluée dans notre étude par l'échelle DAN et l'évaluation du tonus parasympathique par le moniteur NIPE.

#### **Objectifs secondaires**

Rechercher des facteurs influençant le ressenti douloureux.

Déterminer des sous-groupes de patients à risque.

Décrire les gestes les plus douloureux pendant la procédure.

Comparer les indices NIPE et les scores de douleur obtenus avec l'échelle DAN.

#### **Lieu de l'étude**

- 1 centre: le CHU Pellegrin de Bordeaux
- 2 services:
  - l'unité de soins intensifs néonataux 4<sup>ème</sup> Nord – Maternité Aliénor d'Aquitaine
  - l'unité de soins néonataux 4<sup>ème</sup> B de l'hôpital des enfants

#### **Période de l'étude**

- Durée de la période d'inclusion : Août à décembre 2015, soit 5 mois
- Durée de suivi par participant : le temps de la pose du KTPC

## ➤ Critères de sélection

### **Critères d'inclusion**

- Nouveau-nés prématurés < 37 SA, nécessitant la pose d'un KTPC
- En ventilation spontanée (respiration spontanée, lunettes nasales ou CPAP)
- Enfant affilié à un régime de sécurité sociale

### **Critères de non inclusion**

- Pathologies métaboliques congénitales
- Traitement analgésique reçu dans les 6 heures précédentes autre que le protocole succion/saccharose
- Soins douloureux ou potentiellement désagréables (aspiration, prélèvement sanguin) réalisés à moins d'une heure de la pose du KTPC

## ➤ Déroulement de la pose du KTPC

Le déroulement de l'étude était expliqué par une fiche protocole (annexe 1) donnée à l'opérateur à chaque inclusion.

### **Méthode de pose du KTPC**

La pose pouvait être réalisée par un médecin senior ou par l'interne. Si celui-ci commençait le geste, il réalisait 3 piqûres au maximum et en cas d'échec la main devait être passée au senior ou à un interne plus expérimenté.

### **Protocole de sédation**

L'analgésie était faite selon les habitudes du service : administration de saccharose et succion non nutritive. Le matériel utilisé était : une seringue entérale de 1 mL ou une dosette, une tétine et du G30%.

Le protocole d'administration était tiré du protocole proposé par le site internet [pediadol.org](http://pediadol.org). La dose de G30% dépendait du poids de l'enfant (cf tableau ci-dessous). Le G30% était administré 2 minutes avant le début du geste douloureux et devait être renouvelé avant chaque piqûre. Quatre administrations étaient réalisées au maximum pendant le geste.

L'administration n'était pas renouvelée en cas de bradycardie, d'épisodes hypoxémiques ou de fausses routes. La succion non nutritive était poursuivie aussi longtemps que possible durant le geste.

|                    |               |
|--------------------|---------------|
| ≤ 1 000 g          | <b>0,1 mL</b> |
| De 1 000 à 1 500 g | <b>0,2 mL</b> |
| De 1 500 à 2 000 g | <b>0,3 mL</b> |
| ≥ 2 000 g          | <b>0,4 mL</b> |

Doses de glucose 30% administrées selon le poids du nouveau-né prématuré.

## ➤ Moniteur NIPE

Le moniteur NIPE a été élaboré pour permettre l'évaluation objective et continue de la composante parasympathique des nouveau-nés, du grand prématuré (26 semaines d'aménorrhée) jusqu'à l'âge de 2 ans, à partir de l'ECG fourni par le scope cardiorespiratoire.

C'est la mesure d'amplitude des modulations respiratoires de la série RR, qui est analysée pour mesurer l'état de la balance analgésie/nociception et extraire les indices liés à l'intensité de la douleur.

Le NIPE est exprimé sous forme d'un indice s'échelonnant de 0 à 100. Il exprime la quantité relative de tonus parasympathique présent par rapport au tonus sympathique dans le système nerveux autonome du sujet. C'est un indice continu. La mesure affichée de NIPE représente la moyenne d'une succession de mesures : chaque mesure élémentaire est réalisée sur 64 secondes, avec un décalage d'1 seconde de la fenêtre glissante.



### Moniteur NIPE utilisé dans notre étude

Le NIPE<sub>m</sub> (NIPE moyenné) est représenté par la valeur bleue en haut à droite de l'écran d'affichage ainsi que par la courbe bleue. Cet indice est moyenné sur les 20 dernières minutes. L'objectif donné par les concepteurs est de maintenir la courbe bleue au dessus de la valeur 50. En dessous de ce seuil de 50, l'enfant est considéré comme douloureux.

Le NIPE<sub>i</sub> (NIPE instantané) correspond aux séquences rouges de l'affichage principal. Le NIPE<sub>i</sub> est lui utilisé pour l'évaluation de la douleur aiguë, notamment pendant les soins. L'interprétation reste identique au NIPE<sub>m</sub>. En dessous de 50, il faut considérer que le geste ou le soin sont douloureux pour l'enfant.

Pour notre étude, le moniteur Neodoloris (société Metrodoloris) a été utilisé pour enregistrer la variabilité du rythme cardiaque. Il était relié directement au moniteur cardio-respiratoire de l'enfant. Aucune électrode ou capteur supplémentaire n'était nécessaire. L'intervenant n'avait pas connaissance de la valeur de l'indice NIPE avant ni au cours de l'intervention grâce à un cache apposé sur le moniteur. L'opérateur pouvait voir la qualité du signal et l'heure mais pas la valeur des indices instantanés ou moyennés. L'enregistrement de l'indice de VFC de l'enfant débutait à distance d'au moins une heure de tout soin douloureux ou potentiellement désagréable (aspiration, prélèvement sanguin...) et en dehors de toute alimentation.

Le moniteur était branché 30 minutes avant le début du geste afin de s'assurer de la bonne qualité du signal.

Les données numériques étaient ensuite automatiquement enregistrées puis transférées, via une clé USB, pour être analysées.

## ➤ Recueil des données

### **Définitions**

Les temps relevés correspondaient tous à l'heure indiquée sur le moniteur NIPE. C'était l'heure de référence afin que toutes les données soient synchronisées.

Le début de la pose (= T0) correspondait au moment où les champs stériles étaient posés. La fin de la procédure correspondait au moment où le pansement était fini et les champs enlevés. La durée totale du geste était calculée à partir de ces horaires.

Le recueil des données était prospectif, à l'aide d'un questionnaire et d'une fiche de recueil remplis par l'opérateur.

### **Données initiales**

Les données générales recueillies dans le dossier du patient grâce au questionnaire (annexe 2) étaient : le terme et le poids de naissance, l'âge réel, l'âge corrigé et le poids au moment de la pose. On notait également l'existence d'une pathologie, la présence d'une anomalie neurologique à l'échographie trans-fontanelle et le mode ventilatoire au moment de la pose.

### **Recueil d'éventuels facteurs confondants**

On recensait des données pouvant influencer la douleur comme l'utilisation d'un garrot (élastique ou compresse), le nombre de piqûres, la durée totale du geste, la nature du ou des opérateurs (internes ou senior).

Les gestes douloureux réalisés au préalable avec l'éventuelle sédation utilisée étaient également notifiés sur le questionnaire. Les gestes douloureux antérieurs étaient définis dans notre étude par une intubation, une pose de voie veineuse périphérique ou de KTPC.

### **Fiche de recueil**

La fiche de recueil était remplie par une personne tierce, différente de l'opérateur tout au long du geste.

On notait les heures de début et de fin de la pose.

On listait également six événements potentiels tout au long de la pose: Séquence succion non nutritive / Garrot / Piqûre / Radio thoracique / Maintien ou position forcé/ Pansement.

Concernant les constantes, la pression artérielle était prise selon le protocole de l'enfant et reportée sur la fiche de recueil. La saturation en oxygène et la fréquence cardiaque étaient notées toutes les 5 minutes.

### **Evaluation de la douleur**

La cotation du score DAN était réalisée en aveugle de l'indice NIPE à t-5 minutes puis toutes les 5 minutes jusqu'à la fin de la pose. Il était également coté à chaque événement décrit précédemment.

La cotation se faisait par une tierce personne, non impliquée dans la réalisation du geste. Les champs pouvaient être soulevés pour avoir accès au visage de l'enfant.

La définition de l'échelle DAN était rappelée sur la feuille de recueil pour faciliter la cotation.

Les indices NIPE n'étaient pas recueillis en temps réel. Les données étaient automatiquement enregistrées par le moniteur. Elles étaient récupérées par la suite sur une clé USB et extraites sur un tableur Excel.

L'opérateur cotait deux scores allant de 0 (= confort) à 5 (= inconfort) qui reflétaient l'appréciation globale du confort de l'enfant au cours du geste d'une part et l'appréciation du confort du geste d'autre part. Il pouvait également faire part des difficultés rencontrées lors du geste par un commentaire libre.

## ➤ Analyses statistiques

Concernant les statistiques descriptives, les résultats sont présentés sous la forme médianes (Quartile 1 ; Quartile 3) ou moyennes (+/- écart-types) en fonction du caractère normal ou non de la loi de probabilité attendue pour la variable décrite. Les résultats sont rendus en médiane dans le texte, sauf mention contraire. Ils sont rendus en médiane et en moyenne dans les figures et tableaux.

Le temps passé avec un NIPE < 50 a été calculé avec un pas de temps de 1 min, qui correspond à la fréquence d'échantillonnage du dispositif.

En cas de valeurs manquantes, celles-ci étaient interpolées à partir des mesures voisines par une méthode de splines cubiques d'Hermite.

Le temps passé avec un DAN  $\geq 3$  a été calculé de la même manière. Les mesures du DAN étaient beaucoup plus éparées, si bien que celles-ci étaient systématiquement interpolées. Les résultats sont rendus en pourcentage de temps du geste.

Nous avons calculé les DAN médians et moyens, les NIPE<sub>i</sub> médians et moyens pour chacun des 7 événements.

Les DAN et NIPE<sub>i</sub> lors des piqûres avec et sans sucre au préalable ont été comparés par un test de Mann et Whitney.

Une recherche de corrélation directe entre les mesures du DAN et le NIPE concomitant a été effectuée en calculant le coefficient de corrélation linéaire de Pearson. Les différences entre les indices NIPE<sub>i</sub> des instants non-douloureux (DAN < 3) et ceux douloureux (DAN  $\geq 3$ ) sont présentées en médian (Q1;Q3). Les différences entre ces deux groupes sont estimées par le test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

L'utilité du NIPE en tant que test prédictif de douleur a été estimée par la construction de la courbe ROC correspondante. Un nouveau-né était considéré comme douloureux lorsque le score DAN était supérieur ou égal à 3.

La corrélation entre le temps de pose, le terme, le poids avec le DAN max, le NIPE min, et le pourcentage de temps où le NIPE < 50 a été recherchée par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson. Les différences sur ces critères entre les gestes réalisés par des internes ou des médecins seniors ont été évaluées par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de la boîte à outils statistiques du logiciel MATLAB (the Mathworks, Inc., Nattick, MA, USA). Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## ➤ Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le CPP Sud-Ouest et Outre Mer III a déclaré cette étude hors du champ des dispositions de code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et les soins courants.

## C. RESULTATS

### 1) Description de la population

Nous avons inclus 35 nouveau-nés d'août 2015 à décembre 2015. Les données NIPE ne sont pas exploitables pour 3 poses de KTPC sur les 35 analysées. Le signal n'était pas d'assez bonne qualité et les indices NIPE n'ont pas pu être calculés par le moniteur. La cotation DAN et le reste du recueil a pu être fait pour toutes les poses.

Les caractéristiques de la population et des gestes étudiés sont présentés dans les tableaux 1 (variables qualitatives) et 2 (variables quantitatives).

Quarante-neuf pour cent des nouveau-nés étaient nés avant 31 SA, 46% n'avaient pas de soutien respiratoire. Soixante-et-onze pour cent d'entre eux avaient déjà subi un geste invasif (intubation, pose de voie veineuse périphérique ou de KTPC) au préalable pour lequel 88% avaient reçu une analgésie.

Le terme médian au moment de la pose était de 31,8 SA et le poids de 1155 g. Le jour médian de pose était le 3<sup>ème</sup> jour de vie.

Concernant le geste, le taux de réussite était de 80%. Le temps médian de la pose était de 85 minutes, avec 4 piqûres par geste et 5 séquences G30%-suction non nutritive. Dans 31% des cas, la pose était réalisée par un interne, 23% par un senior seul et 46% des poses nécessitaient les deux. Les principales difficultés rencontrées étaient liées au capital veineux de l'enfant. Toutes les poses requéraient l'utilisation d'un garrot.

|  | Médiane (Q1; Q3) | Moyenne +/- SD |
|--|------------------|----------------|
| Poids de naissance, grammes            | 1190 (1108;1545) | 1234 +/- 236   |
| Poids au moment de la pose, g          | 1155 (945;1470)  | 1252 +/- 292   |
| Terme naissance, SA                    | 31 (29;32)       | 30,7 +/- 1,8   |
| Terme au moment de la pose, SA         | 31,8 (30;33)     | 31,6 +/- 1,9   |
| Age au moment de la pose, jours de vie | 3 (2;4)          | 5,3 +/- 5,1    |
| Durée du geste, minutes                | 85 (62;120)      | 91,8 +/- 40    |
| Nombre de piqûres par geste            | 4 (2;5)          | 3,6 +/- 1,9    |
| Séquences sucre-suction par geste      | 5 (2;6)          | 5,2 +/- 3,1    |

**TABEAU 1: Caractéristiques générales de la population et des événements**

|  | NOMBRE (n=35) | %  |
|--|---------------|----|
| Terme de naissance: - ≥ 31SA           | 18            | 51 |
| - < 31 SA                              | 17            | 49 |
| RCIU                                   | 15            | 43 |
| Réussite                               | 28            | 81 |
| Opérateur: INTERNE                     | 11            | 31 |
| SENIOR                                 | 8             | 23 |
| LES 2                                  | 16            | 46 |
| Aucun soutien                          | 16            | 46 |
| Lunettes haut débit                    | 10            | 29 |
| CPAP                                   | 9             | 26 |
| Garrot: COMPRESSE                      | 17            | 49 |
| ELASTIQUE                              | 13            | 37 |
| LES 2                                  | 5             | 14 |
| Geste douloureux antérieur             | 25            | 71 |
| Sédation pour les gestes antérieurs    | 22 sur 25     | 88 |
| Difficultés:                           | 18            | 51 |
| liées au capital veineux               | 9 sur 18      | 50 |
| liées au geste (matériel ou technique) | 6 sur 18      | 33 |
| liées à la pathologie ou à l'enfant    | 3 sur 18      | 17 |

**TABLEAU 2 : Caractéristiques générales de la population et des événements**

## 2) Evaluation de la douleur induite par le geste

### A. Douleur générale du geste

Les nouveau-nés étaient considérés comme douloureux pendant un tiers de la durée du geste. En moyenne, le NIPEi était inférieur à 50 pendant 37% (+/- 17) du temps de la pose. Le NIPEi minimum et DAN maximum étaient en moyenne respectivement de 35 (+/-11) et 5,2 (+/-2). Le score médian d'évaluation globale du confort de l'enfant donné par l'opérateur était de 4.

|                                    | Moyenne +/- SD  | Médiane (Q1;Q3) |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| NIPE minimum                       | <b>35</b> +/-11 | 36 (32;42)      |
| DAN maximum                        | <b>5,2</b> +/-2 | 5 (4;6)         |
| Temps où NIPE < 50, %              | <b>37</b> +/-17 | 31 (16;62)      |
| Temps où DAN ≥ 3, %                | 25 +/-18        | 24 (10;36)      |
| Confort enfant (5 = inconfort max) | 3,3 +/-1,2      | <b>4</b> (2;4)  |
| Confort geste (5 = inconfort max)  | 2,5 +/-1,5      | 3 (1;4)         |

**Tableau 3 : Evaluation de la douleur par le moniteur NIPE, l'échelle DAN et l'opérateur pendant la pose des KTPC**

## B. Douleur induite par les événements

Les scores moyens et médians de DAN et des indices NIPEi pour chaque événement sont détaillés dans le tableau 4. L'événement présentant les indices médians de NIPEi les plus bas et les scores DAN maximaux était le maintien forcé du membre: 43 (39;45) et 4 (3;5) respectivement. Les autres événements douloureux étaient les piqûres et la pose du garrot.

| EVENEMENT           | SUCRE       | GARROT     | PIQURE      | MAINTIEN   | RADIO       | PANSEMENT   |
|---------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| DAN moyen +/- SD    | 1,3 +/- 1,8 | 3,2 +/- 2  | 3,4 +/- 1,9 | 4 +/- 1,6  | 0,7 +/- 1,2 | 0,5 +/- 1,2 |
| NIPE moyen +/- SD   | 53 +/- 17   | 47 +/- 14  | 47 +/- 15   | 45 +/- 15  | 58 +/- 19   | 53 +/- 18   |
| DAN médian (Q1;Q3)  | 1 (0;2)     | 3 (2;4)    | 3 (2,8;4,3) | 4 (3;5)    | 0 (0;1)     | 0 (0;1)     |
| NIPE médian (Q1;Q3) | 53 (49;64)  | 46 (42;50) | 44 (40;48)  | 43 (39;45) | 55 (54;61)  | 54 (52;62)  |

**TABLEAU 4 : Scores DAN et indices NIPEi moyens et médians pour chaque événement**

Sur les 126 piqûres réalisées au cours de l'étude, 53 (soit 42 %) ont été réalisées avec une séquence G30%-succion non nutritive au préalable.

Les scores DAN et indices NIPEi moyens et médians lors des piqûres, réalisées avec ou sans la réalisation d'une séquence G30%-succion non nutritive sont présentés dans le tableau 5.

On ne retrouvait pas de différence significative entre les indices NIPEi et scores DAN entre les deux groupes,  $p=0,51$  et  $0,49$  respectivement.

|                     | Piqûre avec sucre | Piqûre sans sucre |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| DAN médian (Q1;Q3)  | 3 (2;4)           | 3 (3;5)           |
| NIPE médian (Q1;Q3) | 43 (39;48)        | 43 (41;49)        |
| DAN moyen +/- SD    | 3,5 +/- 1,6       | 3,8 +/- 1,8       |
| NIPE moyen +/- SD   | 45 +/- 10         | 44 +/- 7          |

**TABLEAU 5 : Scores DAN et indices NIPEi moyens et médians lors de piqûres avec ou sans séquences G30%-succion non nutritive**

## C. Recherche de sous groupe à risque

Il n'existait pas de corrélation entre les scores maximums de DAN, les NIPEi avec le poids et le temps de pose. Il n'y avait pas de différence pour le DAN max et l'indice NIPEi en fonction de l'opérateur ( $p=0,15$  et  $0,93$  respectivement).

Concernant le terme, on notait une influence du terme sur le DAN max (5,9 vs 4,5) pour un cut-off à 31 SA avec un  $p=0,02$ .

### 3) Comparaison score DAN et NIPE instantané

Il existe une bonne corrélation linéaire entre les indices instantanés NIPE et les scores DAN, avec un coefficient de Pearson à 0.61 ( $p < 0.001$  pour la significativité de la corrélation).

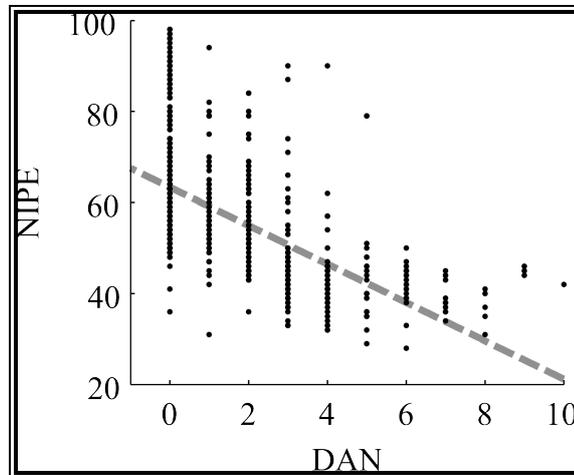


FIGURE 1 : Valeurs du NIPEi en fonction du DAN

Les NIPEi médians des instants non-douloureux sont à 59 (53;69) vs 43 (40;46) pour les instants douloureux ( $p < 0.001$  et figure 2).

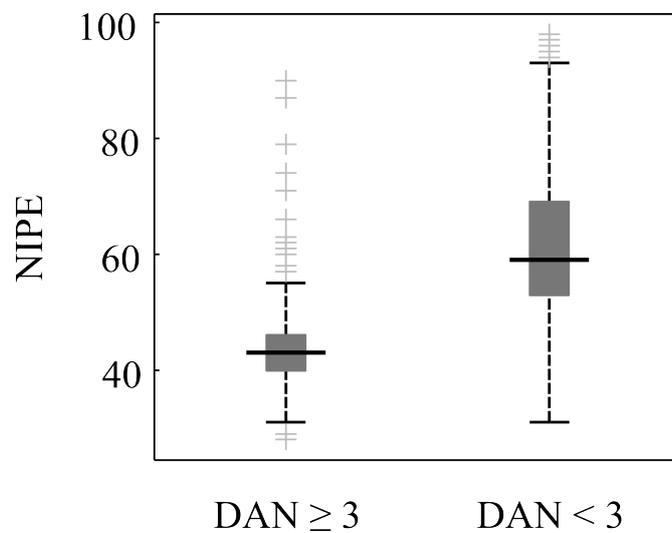


FIGURE 2 : Indices NIPEi médian quand  $DAN \geq 3$  ou  $DAN < 3$

L'aire sous la courbe ROC (figure 3) est très satisfaisante à 0,92 ce qui montre que le NIPE est un très bon outil de détection de douleur.

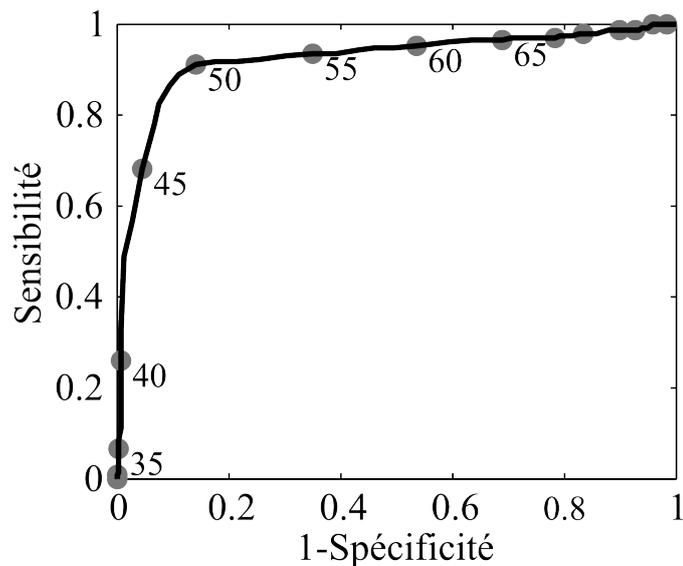


FIGURE 3 : Courbe ROC du NIPE instantané

## D. DISCUSSION

C'est la première étude prospective observationnelle analysant spécifiquement la douleur induite par la pose des KTPC en néonatalogie. Elle permet d'évaluer la douleur induite par la pose de KTPC dans les conditions actuelles au CHU de Bordeaux. L'analgésie actuelle, par glucose 30% et succion non nutritive, ne paraît pas suffisante puisque les nouveau-nés prématurés restent douloureux pendant plus d'un tiers du temps de la pose. Les nouveau-nés sont algiques en dehors des événements notés. Il y a un fond douloureux permanent que l'association solution sucrée et succion non nutritive ne permet pas d'éliminer. Les scores DAN maximaux et NIPE instantanés minimaux pour chaque geste sont respectivement très élevés et très bas. Cela signifierait donc que le nouveau-né ressentirait des pics douloureux lors de la pose, en plus d'un fond inconfortable voire algique.

Les séquences G30%-succion non nutritive ont été réalisées de façon anarchique durant l'étude. Pour 58% des piqûres, aucune séquence G30%-succion non nutritive n'a été réalisée afin de prévenir la douleur. L'administration était réalisée trop tardivement une fois la douleur installée. Il faudrait donc améliorer le protocole d'analgésie en ciblant mieux les moments où l'administration de solutions sucrées pourrait être bénéfique.

Lors de la pose, les piqûres font partie des événements les plus douloureux, ce qui n'est pas très étonnant à cause de l'effraction cutanée. On ne retrouve pas de différence entre les scores d'hétéroévaluation ou les indices NIPE lors de piqûres réalisées avec ou sans sucre au

préalable. Cela signifierait que le G30% associé à la succion non nutritive ne serait peut-être pas assez puissant pour cet événement dans le cadre de la pose de KTPC. Plus étonnant, le maintien forcé du membre ou d'une position semble arriver en tête des événements douloureux, suivi de la pose du garrot. Or, ces gestes ne sont pas prévenus par le protocole d'antalgie actuel. Ils n'étaient pas repérés comme douloureux avant cette évaluation.

La stratégie reposant sur l'administration de la solution sucrée associée à la succion non nutritive ne semble pas adaptée. Elle est ponctuelle et sa durée limitée ; son effet dure 5 à 7 minutes au maximum. Lors d'un nouveau protocole d'analgésie, il conviendra également d'anticiper les administrations de sucre avant les événements douloureux ponctuels. La contention et la manipulation des nouveau-nés prématurés doivent faire l'objet d'une attention supplémentaire. Le recours à une stratégie médicamenteuse permettant une plus grande couverture du geste paraît essentielle.

Les analyses de sous-groupes de population n'ont pas permis de mettre en évidence de facteurs aggravant la douleur.

La grille d'hétéro-évaluation française DAN, mise au point par l'équipe de R. Carbajal, est utilisée quotidiennement en néonatalogie. Elle est élaborée pour mesurer la douleur lors d'un geste invasif chez un nouveau-né prématuré ou à terme. Elle est validée pour évaluer la douleur aiguë d'un soin ou au cours d'une recherche visant à mesurer l'effet préventif antalgique d'une technique. Elle est autant conçue pour le grand prématuré que pour le nouveau-né à terme. Parmi les échelles utilisées en néonatalogie, l'échelle DAN a les paramètres les plus homogènes en terme de spécificité et de sensibilité, avec une bonne concordance inter-observateur (36, 44). Pour ces raisons, nous l'avons choisie comme moyen d'évaluation de la douleur pour ce geste et nous l'avons comparée au moniteur NIPE en tant que « gold standard » dans notre étude. Cette échelle était bien connue des équipes paramédicales dans les unités de Soins Intensifs de Néonatalogie. Le score était réalisé par une personne extérieure à la réalisation du geste.

Le moniteur NIPE enregistre un indice de variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Il est le reflet du tonus parasympathique (53-55). Des études antérieures indiquent que l'analyse de la variabilité de la FC est un moyen d'évaluer en temps réel le niveau de confort de l'enfant nouveau-né. En effet, la variabilité de la FC diminue lorsque le score d'EDIN augmente chez le nouveau-né en période postopératoire (59-60). D'autres études ont montré une augmentation de l'activité parasympathique lors d'un « peau à peau » ou d'un portage kangourou (88,89). Il a été également démontré que le cocooning associé à l'écoute de la voix, qu'elle soit d'origine maternelle ou non, augmentait la variabilité du rythme cardiaque de l'enfant né prématuré, et donc le tonus parasympathique (61).

Il était important d'étudier la corrélation avec l'échelle DAN. Dans notre étude, les indices NIPE et les scores DAN étaient bien corrélés linéairement. Le NIPEi indiquait que l'enfant était douloureux au même moment que l'échelle DAN. Nous avons également remarqué que cet indice était un bon outil de détection de la douleur. En effet pour un seuil à 50, la sensibilité et la spécificité étaient supérieures respectivement à 90 et 80%, avec une aire sous la courbe excellente. Ce seuil de 50 est celui indiqué par le constructeur.

Lors de la cotation de la douleur par les échelles multi-paramétriques, le risque de subjectivité est à prendre en compte. L'évaluateur doit être capable d'évaluer ce qu'il voit et non ce qu'il ressent. Pour un même enfant évalué, les scores seront parfois différents en fonction des personnes qui l'observent. En dehors de ces échelles comportementales ou des paramètres hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque), ni sensibles ni spécifiques des seuls phénomènes douloureux, aucun moyen de mesure d'évaluation objective

de la douleur chez le patient non communiquant n'est validé actuellement (35). Dans ce genre de situation, un moniteur comme le NIPE, fournissant un indice basé sur un signal électrophysiologique, permet d'évaluer de manière continue et objective la souffrance et le confort du patient. C'est également un outil non invasif : son utilisation ne nécessite pas d'électrode, ni de gestes supplémentaires pouvant être inconfortables chez des nouveau-nés prématurés. D'autres études de plus forte puissance statistique seront cependant encore nécessaires avant de le valider définitivement et de définir sa place dans la pratique.

Cet indice pourra également être utile pour l'évaluation d'autres moyens analgésiques pour ce geste. Il est continu, il permet donc d'évaluer la totalité du geste. Il est subjectif avec une valeur numérique qui facilite la comparaison statistique de deux protocoles d'analgésie. Il ne requiert pas de personne supplémentaire durant le geste pour une cotation. Dans notre étude, une puéricultrice ou une interne supplémentaire réalisait la cotation du DAN, ce qui n'est pas toujours possible.

La principale limite de cette étude est le faible effectif, puisqu'elle n'a inclus que 35 nouveau-nés. L'extrapolation des résultats doit donc être prudente. L'absence de corrélation entre la douleur et le poids, le terme, les opérateurs et le temps de pose, doit être fortement pondérée par les effectifs encore réduits par l'analyse en sous-groupes. Elle est également monocentrique posant la question d'un effet centre.

La faible utilisation de la solution sucrée avant la réalisation de la piqûre est assez marquante. Il y a ici matière à réfléchir sur l'application du protocole antalgique. On peut espérer que ceux-ci soient mieux appliqués ailleurs. Mais attention, la limite des solutions sucrées réside aussi dans ses recommandations d'utilisation. Il n'est pas recommandé d'en donner plus de 4 à 6 fois pour les nouveau-nés prématurés par jour ; on voit que pour 25 % des patients il y a eu 5 piqûres ou plus (65-67). On ne devrait plus pouvoir administrer de nouvelle dose de solution sucrée. Cela renforce l'idée d'utiliser un autre moyen médicamenteux couvrant une durée plus longue en association à la solution sucrée.

La cotation DAN n'a pas pu être réalisée toutes les 5 minutes pour chaque pose. Les indices NIPE n'ont pas pu être analysés pour 3 poses de KTPC. Il y avait donc des données manquantes lors du recueil. Pour l'analyse du temps passé sous les seuils douloureux, ces données manquantes ont pu être extrapolées. Pour les scores DAN notamment, cotés toutes les 5 minutes (versus de façon continue avec un pas d'une minute pour le NIPE), les scores extrapolés sont probablement faussés par le caractère discontinu du geste. Les événements, les gestes de l'opérateur varient tout au long de la pose d'une minute à l'autre. La quantification statistique du temps où l'enfant est douloureux est probablement plus exacte avec le moniteur NIPE que les scores DAN.

La cotation du score DAN a parfois été faite par des internes. Ils ont rapporté que cette cotation avait été difficile au début de la période de recueil, car ils n'avaient pas l'habitude de la pratiquer quotidiennement. Il faudrait d'ailleurs envisager une sensibilisation à l'évaluation de la douleur et des formations des internes à l'utilisation de ces échelles. L'évaluation de la douleur est en effet l'affaire de tous. Les puéricultrices sont plus habituées à coter le score DAN dans nos services. Elles n'ont pas rapporté cette difficulté d'utilisation. Il n'était pas précisé dans le questionnaire quelle était la personne qui effectuait cette cotation. Parfois, la cotation du DAN était difficile car l'enfant pouvait être caché sous les champs, ou par l'opérateur. Nous connaissons également les limites des échelles d'hétéro-évaluation. Afin de limiter ces biais d'évaluation, il aurait idéalement fallu utiliser des enregistrements vidéo ou une double évaluation.

## **E. CONCLUSION**

Dans notre étude, l'évaluation des pratiques pour la pose de KTPC montre que l'analgésie par glucose 30% et succion non nutritive était insuffisante chez les nouveau-nés prématurés.

L'effet des solutions sucrées est épuisable et comme nous l'avons montré souvent insuffisant sur la durée du geste.

De plus, nous mettons en évidence des actions douloureuses qui n'étaient pas repérées comme telles.

Il apparaît aussi que le protocole n'est pas appliqué correctement, une majorité d'enfants ne recevant pas de solution sucrée avant l'effraction cutanée.

Notre étude confirme également la corrélation de l'échelle DAN et de l'indice NIPE. Le moniteur NIPE pourrait donc s'avérer être un outil de monitoring continu utile dans la détection de la douleur en néonatalogie et lors de futures études.

Les protocoles d'antalgie doivent donc être adaptés à ces nouvelles données.

Il paraît indispensable de pallier à ce manque d'analgésie et de couvrir toute la durée du geste par d'autres moyens, probablement pharmacologiques. La kétamine per os pourrait être une molécule intéressante dans cette population et pour des gestes invasifs d'une durée de quelques heures. Une étude randomisée serait nécessaire afin de montrer que la kétamine orale en association avec le protocole actuel améliore l'analgésie. La pharmacocinétique de la kétamine n'étant pas encore parfaitement connue chez les nouveau-nés prématurés, nous proposons d'étudier les voies intra-veineuses et orales. Cette étude permettra de mieux en définir les doses et les modalités d'administration. Une étude de pharmacodynamie y sera associée.

### **III. Elaboration d'une nouvelle stratégie médicamenteuse: la kétamine per os**

La kétamine orale semble être une molécule très intéressante pour l'analgésie des gestes invasifs d'une durée d'une à quelques heures. Cependant, elle est peu étudiée en pédiatrie même si elle connaît un regain d'intérêt ces dernières années.

Le schéma posologique idéal et les modalités d'administration restent encore à définir pour les nouveau-nés prématurés. Pour cette raison, nous avons élaboré un projet d'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la kétamine par voie orale et intraveineuse chez les nouveau-nés prématurés.

Le protocole que nous avons rédigé, présenté ci-après, sera déposé en avril 2016 dans le cadre de l'appel d'offres interne du CHU de Bordeaux.

Il a été réalisé en collaboration avec le CIC Pédiatrique ( F. Nacka), le département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux (Pr Moore), le Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie (S. Bouchet) et le département de Pharmacologie Pédiatrique et Pharmacogénétique de l'Hôpital Robert Debré à Paris (Pr Jacqz-Aigrain).

---

# PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION ET PHARMACODYNAMIE DE LA KETAMINE CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE

**Code promoteur : CHUBX 2016/00**

## **PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

Version n°0.1 du 05 février 2016

**Promoteur :**

**Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux**

12, rue Dubernat  
33 400 Talence  
FRANCE

**Investigateur principal (recherche monocentrique) :**

TANDONNET Olivier et ROS Barbara

**Centre de Méthodologie et de Gestion des données :**

**Randomisation et base de données cliniques**

Département de Pharmacologie du Pr N Moore  
Département de pharmacologie CHU de Bordeaux  
Tel : 05 57 57 15 60 ; Fax : 05 57 57 46 71  
E-mail : [nicholas.moore@chu-bordeaux.fr](mailto:nicholas.moore@chu-bordeaux.fr)

**Unité de sécurité et de vigilance de la recherche clinique :**

**Centre de Pharmacovigilance**

Groupe Hospitalier Pellegrin – Bât 1 A  
Place Amélie Raba-Léon - 33076 Bordeaux  
Courriel : [anne.gimbert@pharmaco.u-bordeaux2.fr](mailto:anne.gimbert@pharmaco.u-bordeaux2.fr)

**Direction de la recherche clinique et de l'innovation**

12, rue Dubernat  
33404 Talence Cedex  
Tel: 05 57 82 08 34 - Fax: 05 57 82 12 62  
[vigilance.essais-cliniques@chu-bordeaux.fr](mailto:vigilance.essais-cliniques@chu-bordeaux.fr)

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir du protocole-type du CHU de Bordeaux version 2.2 du 01/06/2014  
basé sur le modèle du GIRCI Sud-Ouest-Outre-Mer

## PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

### **Investigateur coordonnateur**

ROS Barbara et TANDONNET Olivier  
Centre Hospitalier Universitaire de  
Bordeaux, Maternité Aliénor d'Aquitaine  
Place Amélie Raba-Léon  
FRANCE  
Tél. : 0683358049  
Courriel : rosbarbara33@gmail.com

### **Unité de sécurité et de vigilance de la recherche clinique**

Direction de la recherche clinique et de  
l'innovation  
12, rue Dubernat  
33404 Talence Cedex  
Tel: 05 57 82 08 34 - Fax: 05 57 82 12 62  
[vigilance.essais-cliniques@chu-bordeaux.fr](mailto:vigilance.essais-cliniques@chu-bordeaux.fr)

### **Centre de Coordination et de Gestion de l'essai**

CIC P Hôpital Pellegrin Enfants, CHU  
Bordeaux, Place Amélie Raba Léon 33076  
Bordeaux cedex  
Tel. : 05 57 82 01 08  
Fax : 05 57 82 00 03  
Courriel : fabienne.nacka@chu-bordeaux.fr

### **Pharmacologie Pédiatrique et Pharmacogénétique**

Professeure Evelyne Jacqz-Aigrain  
Hôpital Robert Debré  
48 boulevard Sérurier - 75019 - Paris - France  
Tel 00 33 (0)1 4003 2150  
Fax 00 33(1) 4003 4759

### **Laboratoires de pharmacologie**

#### **Stéphane BOUCHET**

Service de pharmacologie médicale  
Laboratoire de Pharmacologie Clinique et  
Toxicologie  
CHU Pellegrin 33076 BORDEAUX  
+33 (0)5 56 79 59 91 (tel Hôpital)  
+33 (0)5 56 79 47 95 (fax)

### **Promoteur**

Centre Hospitalier Universitaire de  
Bordeaux  
12 rue Dubernat  
33 400 Talence  
FRANCE

### **Responsable de la recherche au niveau du promoteur**

Joaquin MARTINEZ - Directeur de la  
Recherche Clinique et de l'Innovation  
Sylvie BLAZEJEWSKI - Responsable  
« Promotion CHU de Bordeaux »  
Tél : 05 57 82 03 13  
Fax : 05 56 79 49 26  
Courriel : [sylvie.blazejewski@chu-bordeaux.fr](mailto:sylvie.blazejewski@chu-bordeaux.fr)

## SOMMAIRE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PRINCIPAUX CORRESPONDANTS</b>  | <b>59</b> |
| <b>SOMMAIRE</b>   | <b>60</b> |
| <b>1. RESUME DE LA RECHERCHE</b>  |           |
| <b>ABSTRACT: POPULATION PHARMACOKINETICS OF IV AND ORAL KETAMINE IN PRETERM INFANTS.</b>  | <b>63</b> |
| <b>2. <u>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE</u></b>                       | <b>64</b> |
| <b>2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES</b>   | <b>64</b> |
| 2.1.1. <i>L'intérêt d'une bonne analgésie en néonatalogie</i>                             | 64        |
| 2.1.2. <i>Les études pharmacocinétiques de population et leur intérêt en néonatalogie</i> | 65        |
| 2.1.3. <i>Molécule à l'étude : la kétamine</i>  | 66        |
| <b>2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS</b>                              | <b>72</b> |
| <b>2.3. RAPPORT BENEFICE / RISQUE</b>   | <b>73</b> |
| <b>2.4. RETOMBÉES ATTENDUES</b>   | <b>74</b> |
| <b>3. <u>OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</u></b>  | <b>75</b> |
| <b>3.1. OBJECTIF PRINCIPAL</b>  | <b>75</b> |
| <b>3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES</b>   | <b>75</b> |
| <b>4. <u>CONCEPTION DE LA RECHERCHE</u></b>   | <b>75</b> |
| <b>4.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE</b>  | <b>75</b> |
| <b>4.2. METHODES POUR LA RANDOMISATION:</b>   | <b>75</b> |
| <b>4.3. CRITERES D'INCLUSION</b>  | <b>76</b> |
| <b>4.4. CRITERES DE NON INCLUSION</b>   | <b>76</b> |
| <b>4.5. MODALITES DE RECRUTEMENT</b>  | <b>76</b> |
| <b>4.6. MEDICAMENTS A L'ETUDE</b>   | <b>77</b> |
| <b>4.7. PARAMETRES BIOLOGIQUES</b>  | <b>78</b> |
| <b>4.8. CIRCUIT DES TRAITEMENTS</b>   | <b>78</b> |
| <b>4.9. INSU</b>  | <b>78</b> |
| 4.9.1. <i>Organisation de l'insu</i>  | 78        |
| 4.9.2. <i>Levée de l'insu</i>   | 79        |
| 4.9.2.1. <i>En cours de recherche</i>   | 79        |
| 4.9.2.2. <i>En fin de recherche</i>   | 79        |
| <b>5. <u>TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S</u></b>                                    | <b>79</b> |
| <b>6. <u>CRITERES DE JUGEMENT</u></b>   | <b>79</b> |
| <b>6.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</b>   | <b>79</b> |
| <b>6.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</b>  | <b>79</b> |
| <b>7. <u>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</u></b>  | <b>80</b> |
| <b>7.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE</b>  | <b>80</b> |
| <b>7.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT</b>                                    | <b>80</b> |
| <b>7.3. VISITE D'INCLUSION</b>  | <b>80</b> |
| <b>7.4. DEMARCHE DE RANDOMISATION</b>   | <b>81</b> |
| <b>7.5. PRELEVEMENTS PHARMACOCINETIQUES / PHARMACOGENOMIQUES</b>                          | <b>81</b> |
| <b>7.6. ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT</b>  | <b>81</b> |
| <b>7.7. REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE</b>  | <b>82</b> |
| <b>7.8. DEVIATIONS AU PROTOCOLE</b>   | <b>82</b> |

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| 7.8.1.       | <i>Arrêt prématuré et définitif du traitement de la recherche</i>                                    | 83        |
| 7.8.2.       | <i>Participants inclus à tort</i>  | 83        |
| <b>7.9.</b>  | <b>CIRCUIT DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES</b>  | <b>83</b> |
| <b>8.</b>    | <b><u>GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX</u></b>                              | <b>83</b> |
| <b>8.1.</b>  | <b>DEFINITIONS</b>   | <b>83</b> |
| <b>8.2.</b>  | <b>CONDUITE A TENIR EN CAS D’EVENEMENT INDESIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU</b>                            | <b>84</b> |
| <b>8.3.</b>  | <b>DESCRIPTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES ATTENDUS</b>  | <b>85</b> |
| <b>8.4.</b>  | <b>DECLARATION ET ENREGISTREMENT DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX</b> | <b>85</b> |
| <b>8.5.</b>  | <b>RAPPORT ANNUEL DE SECURITE (RAS)</b>  | <b>85</b> |
| <b>9.</b>    | <b><u>ASPECTS STATISTIQUES</u></b>   | <b>85</b> |
| <b>9.1.</b>  | <b>CALCUL DE LA TAILLE D’ETUDE</b>   | <b>85</b> |
| <b>9.2.</b>  | <b>METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES</b>   | <b>86</b> |
| <b>10.</b>   | <b><u>SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE</u></b>   | <b>87</b> |
| <b>10.1.</b> | <b>Conseil scientifique</b>  | <b>87</b> |
| 10.1.1.      | <i>Rythme des réunions</i>   | 87        |
| 10.1.2.      | <i>Rôle</i>  | 87        |
| <b>10.2.</b> | <b>Comité indépendant de Surveillance</b>  | <b>88</b> |
| 10.2.1.      | <i>Rythme des réunions</i>   | 88        |
| 10.2.2.      | <i>Rôle</i>  | 88        |
| <b>11.</b>   | <b><u>DROITS D’ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE</u></b>   | <b>88</b> |
| <b>11.1.</b> | <b>ACCES AUX DONNEES</b>   | <b>88</b> |
| <b>11.2.</b> | <b>DONNEES SOURCE</b>  | <b>88</b> |
| <b>11.3.</b> | <b>CONFIDENTIALITE DES DONNEES</b>   | <b>88</b> |
| <b>12.</b>   | <b><u>CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE</u></b>  | <b>89</b> |
| <b>12.1.</b> | <b>CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES</b>   | <b>89</b> |
| <b>12.2.</b> | <b>CONTROLE QUALITE</b>  | <b>89</b> |
| <b>12.3.</b> | <b>GESTION DES DONNEES</b>   | <b>90</b> |
| 12.3.1.      | <i>Modalités de saisie</i>   | 90        |
| 12.3.2.      | <i>Transfert de données</i>  | 90        |
| 12.3.3.      | <i>Contrôle qualité des données</i>  | 90        |
| 12.3.4.      | <i>Gel de base</i>   | 90        |
| <b>12.4.</b> | <b>AUDIT ET INSPECTION</b>   | <b>90</b> |
| <b>13.</b>   | <b><u>CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES</u></b>  | <b>90</b> |
| <b>14.</b>   | <b><u>CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE</u></b>                     | <b>91</b> |
| <b>15.</b>   | <b><u>RAPPORT FINAL</u></b>  | <b>92</b> |
| <b>16.</b>   | <b><u>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</u></b>  | <b>92</b> |
| <b>16.1.</b> | <b>COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES</b>  | <b>92</b> |
| <b>16.2.</b> | <b>COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS</b>  | <b>92</b> |
| <b>16.3.</b> | <b>CESSION DES DONNEES</b>   | <b>92</b> |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>SCHEMA DE LA RECHERCHE</b></p>     | <p><b>1. RESUME DE LA RECHERCHE</b></p> <p>Il s'agit d'une étude pharmacocinétique de population prospective, descriptive, monocentrique.</p>   |
| <p><b>CRITERES D'INCLUSION</b></p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nouveau-nés prématurés &lt; 37 SA</li> <li>▪ Présentant pour le clinicien, une pathologie nécessitant l'utilisation de la kétamine comme antalgique ou sédatif. Les gestes concernés sont l'intubation trachéale ou la laryngoscopie lors d'instillation de surfactant par la méthode LISA, pour la kétamine IV et les procédures invasives telles que la pose de cathéters épicutanéocave, les drains pleuraux, les pansements de brûlés pour la kétamine per os.</li> <li>▪ Consentement libre et éclairé des titulaires de l'autorité parentale</li> <li>▪ Enfant affilié au régime de sécurité sociale</li> </ul>  |
| <p><b>CRITERES DE NON INCLUSION</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pathologies métaboliques congénitales</li> <li>▪ Kétamine reçue moins de 24 heures avant</li> <li>▪ Instabilité hémodynamique majeure ou arrêt cardiorespiratoire nécessitant une intervention thérapeutique sans sédation</li> <li>▪ Traitement par antifongiques, macrolides ou anticonvulsivant pouvant interférer avec le métabolisme de la kétamine</li> <li>▪ Traitement par kétamine pouvant interférer avec l'indice NIPE.</li> </ul>  |
| <p><b>PROCEDURES DE LA RECHERCHE</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude pharmacocinétique de population</li> <li>• Randomisation centralisée avec deux schémas de prélèvements :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- IV : Premier prélèvement effectué lors de la pose du KTVO ou couplé à un bilan sanguin prévu de H0 à H1 et 2ème prélèvement à H3-4.</li> <li>- <i>Per os</i> : Premier prélèvement au retrait du KTVO ou couplé à un prélèvement (fond de tube) H0-2 et le deuxième prélèvement à H5-6.</li> </ul> </li> </ul> <p>Pour la kétamine IV : 60 patients recevant 2 ou 3 mg/kg (doses utilisées pour la sédation-analgésie des nouveau-nés.<br/>         Pour la kétamine orale : 60 patients répartis en 2 groupes : 3 ou 4 mg/kg, doses à visée antalgique.<br/>         Les patients ayant reçus la kétamine IV en salle de naissance pourront recevoir la kétamine orale 12 heures après la dose IV.<br/>         Mode d'administration : par sonde naso-gastrique pour la voie orale et par VVP ou KTVO pour la voie IV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heure d'administration : 30 minutes avant le début du geste douloureux pour la kétamine orale, quelques minutes avant l'intubation pour la kétamine IV</li> <li>• Dosage : de la concentration plasmatique de kétamine et de son métabolite la norkétamine</li> </ul> |
| <p><b>CRITERES DE JUGEMENT</b></p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paramètres pharmacocinétiques de population et leur variabilité</li> <li>- Biodisponibilité <i>per os</i></li> <li>- Co-variables : âge gestationnel et post natal, variables biologiques</li> </ul>   |

|                              |  |
|------------------------------|--|
|                              | (fonction rénale), sexe, poids<br>- Enregistrement en continu de l'évaluation du tonus parasympathique par le moniteur NIPE (moniteur branché au scope cardiotensionnel). Valeurs de l'indice NIPE instantané reflet de la douleur aiguë du nouveau-né.<br>- Cotations de l'échelle de douleur DAN tout au long de la procédure  |
| <b>TAILLE D'ETUDE</b>        | 60 patients répartis dans les 2 groupes de traitements kétamine <i>per os</i> ou kétamine IV, soit 120 patients au total.<br>2 prélèvements par patient : dosage de kétamine et norkétamine (son principal métabolite)   |
| <b>DUREE DE LA RECHERCHE</b> | Durée de la période d'inclusion : 12 mois<br>Durée de participation de chaque patient : le temps de réalisation des prélèvements pharmacocinétiques<br>Durée totale de la recherche : 1 an   |
| <b>ANALYSE STATISTIQUE</b>   | Modélisation pharmacocinétique utilisant NONMEM  |
| <b>RETOMBES ATTENDUES</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractériser les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament chez les nouveau-nés prématurés. Etablir des profils « temps concentration »</li> <li>• Etablir les posologies de kétamine orale et IV pour une analgésie satisfaisante.</li> <li>• Identifier les facteurs de variabilité liés à l'âge gestationnel, l'âge post natal, le sexe et le poids.</li> </ul> |

**ABSTRACT: POPULATION PHARMACOKINETICS OF IV AND ORAL KETAMINE IN PRETERM INFANTS.**

**Background:**

Over 50% of children admitted to hospital in France and Europe will receive an unlicensed or off-label medicine. This occurs for most drugs in children particularly less than 6 years of age. They represent a particularly vulnerable subgroup of the paediatric population.

**Purpose:** The aim of this study is to determine the population pharmacokinetics of Ketamine (oral and IV) in preterm newborn.

**Abstract:** The fundamental paradox of pediatric research is that unapproved and unstudied drugs are used in clinical care. There are gaps in knowledge and issues in pain therapy for preterms infants that need additional research. These needs include the determination of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of many analgesic drugs used in neonates, including various formulations and way of administration. Oral Ketamine could be a better way for neonates especially without venous access. Sparse and random blood sampling from a large number of infants may be analyzed by using population pharmacokinetic approaches such as non-linear mixed-effect model (NON-MEM).

It's a population pharmacokinetic study of IV and oral ketamine. We also describe ketamine pharmacodynamics (PD) and analgesic effects in preterm newborns. Analgesia is evaluated with the DAN scale and NIPE monitor.

After parental informed consent, sampling strategy will be randomized depending on the dose and the way of administration (oral and IV).

**Primary outcome:** Population pharmacokinetic parameters.

**Secondary outcomes:** Factors explaining variability, investigating the pharmacodynamics of ketamine (which dose is associated with the best analgesia?)

**Study design:** Centralized and randomized sampling strategy. Two blood samples were obtained for the determination of plasma ketamine concentration for each infant. The time interval between the oral IV and doses was at least 24 hours. During the procedure, analgesia is assessed using the DAN scale, a global comfort and analgesia score (1 to 5) and the NIPE monitor (continuous monitoring recorded).

**Eligibility criteria:**

Inclusion criteria:

- Preterm newborn (< 37SA)
- Receiving oral or IV ketamine for painful procedures
- Informed consent signed by the two parents
- Parents affiliated to the national social security system

No exclusion criteria

**Interventions :**

**Number of subjects:** Ketamine IV: 60 patients / 120 samples receiving 2 or 3 mg per kg  
Ketamine orale : 60 patients / 120 samples receiving 3 or 4 mg per kg

**Statistical analysis:** Population pharmacokinetic analysis using NONMEM. Relation / Correlation between dose and parameters of analgesia (NIPE and DAN score)

## **2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE**

### **2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

#### **2.1.1. L'INTERET D'UNE BONNE ANALGESIE EN NEONATOLOGIE**

L'analgésie est une préoccupation majeure en néonatalogie. La capacité du nouveau-né à ressentir la douleur n'est actuellement plus remise en question. Plusieurs arguments (seuil de perception plus bas, perception plus diffuse, immaturité du système de nociception) plaident même en faveur d'une hypersensibilité du nouveau-né à la douleur (6). Tous les gestes douloureux entraînent des réponses néfastes pour l'organisme qui peuvent être bloquées ou réduites par l'utilisation judicieuse d'une analgésie.

L'étude « EIPPAIN » (23) dirigée par Carbajal et al. en 2006 a permis une description épidémiologique des gestes inconfortables ou douloureux pratiqués en réanimation chez le nouveau-né.

Cette étude a été réalisée dans toutes les unités de réanimation néonatale (13 centres) de la région Ile-de-France lors des 14 premiers jours d'hospitalisation. La majorité des nouveau-nés de l'étude étaient prématurés (âge gestationnel médian = 32 SA). Basés sur le caractère invasif du geste ou sur l'expérience et la cotation des soignants, les 60 975 gestes pratiqués chez les 431 nouveau-nés ont été classés en deux groupes : douloureux (30 161) et inconfortables potentiellement douloureux (30 814). Le nombre maximum de gestes comptabilisé par nouveau-né était très élevé : 613 pour l'ensemble des gestes, et 364 pour les gestes douloureux seuls. Les plus petits d'entre eux (25-28 SA) subissaient 200 à 300 gestes douloureux pendant leur séjour. Sur les 42 413 gestes douloureux, 79,2 % ont été réalisés sans analgésie spécifique pour le geste.

Prendre en compte la douleur est une obligation déontologique qu'aucun soignant ne peut se permettre de négliger. C'est pour cela que la douleur, notamment celle induite par les soins doit être dépistée et traitée du mieux possible. Les schémas thérapeutiques en ce qui concerne l'analgésie du nouveau-né prématuré sont mal définis car peu d'études pharmacologiques existent dans cette population.

## 2.1.2. LES ETUDES PHARMACOCINETIQUES DE POPULATION ET LEUR INTERET EN NEONATOLOGIE

En néonatalogie, et en particulier chez le nouveau-né prématuré, les médicaments sont insuffisamment évalués. Ils sont souvent utilisés hors AMM dans des indications et selon des schémas d'administration extrapolés d'études conduites chez l'adulte ou l'enfant plus grand.

Or, le devenir des médicaments chez le nouveau-né est souvent très différent de celui observé chez l'adulte. De même, il est très différent entre les nouveau-nés à terme et ceux nés prématurément. Ceci s'explique par l'immaturation néonatale, puis la maturation progressive des diverses fonctions qui régissent les étapes du devenir des médicaments (90). L'absorption des médicaments est variable, influencée notamment par l'immaturation gastrique et duodénale. La distribution dépend notamment de la composition corporelle (riche en eau et plus pauvre en graisses que chez l'adulte), des différences de la composition plasmatique et des capacités de liaisons protéiques plasmatiques et tissulaires. Le métabolisme hépatique est souvent plus faible en période néonatale, augmentant de manière progressive au cours des premières années de vie. Enfin, l'élimination rénale est elle aussi plus faible, car la filtration glomérulaire, les capacités de réabsorption et de sécrétion tubulaires sont réduites à la naissance et augmentent pour atteindre des valeurs proches des adultes au cours de la première année de vie. Ceci explique que l'extrapolation des données pharmacocinétiques de l'adulte à l'enfant soit compliquée et probablement inexacte.

La pharmacocinétique (PK) de population fait partie des nouveaux outils d'évaluation des médicaments. Classiquement, les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament sont étudiés de manière classique à l'aide de prélèvements répétés sur un nombre réduit de patients. En pédiatrie, tout particulièrement chez les nourrissons et les nouveau-nés prématurés, ces études se heurtent à des problèmes éthiques du fait du nombre important de prélèvements et des quantités de sang nécessaires. Les études « pharmacocinétiques de population » sont intéressantes en pédiatrie car il est possible d'obtenir des analyses pharmacocinétiques sans procéder à un grand nombre de prélèvements. Ainsi, il est maintenant possible d'étudier la cinétique d'un médicament dans une population comme le nouveau-né, difficilement accessible avec les anciennes méthodes.

Ces techniques permettent d'analyser des données éparées recueillies au cours de prise en charge thérapeutique habituelle, dans des conditions non expérimentales. Grâce au technique de dosage ultrasensible, il est également possible de faire des dosages à l'aide « de fond de tube », afin de limiter les ponctions veineuses supplémentaires et du risque de spoliation sanguine supplémentaire chez les nouveau-nés prématurés.

La pharmacocinétique de population analyse en un seul temps, et non pas individu par individu, les prélèvements sanguins d'un grand nombre d'individus.

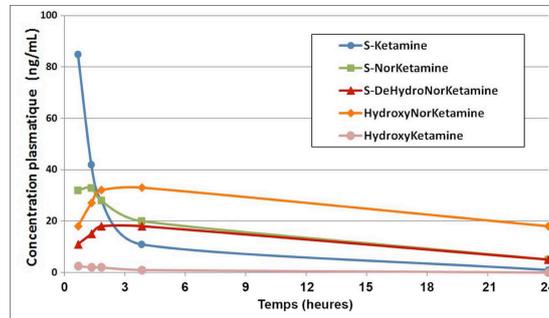
Il est possible d'interpréter des résultats acquis dans des situations très diverses : doses administrées variables, voies d'administration différentes. Ces situations non expérimentales sont donc plus proches de l'utilisation réelle du médicament. Afin d'étudier plusieurs facteurs de co-variabilité (âge, poids, fonctions rénales..) un minimum de 20 patients par tranche d'âge et par molécule est souhaitable.

En contrepartie, pour traiter ces données éparées, un modèle statistique plus élaboré est nécessaire. Les mesures provenant de tous les individus sont traitées de manière globale à l'aide d'un modèle pharmaco-statistique. L'intérêt de la modélisation réside dans l'obtention d'un modèle permettant de simuler l'évolution des concentrations pour différentes doses. Il n'est alors pas nécessaire que tous les individus aient des prélèvements aux mêmes moments, ce qui permet plus de souplesse et de ne pas entraver les soins de développement et le rythme du nouveau-né prématuré.

NONMEM est un logiciel pharmacocinétique de population développé aux Etats-Unis et disponible dans l'unité de Pharmacologie de l'hôpital Robert Debré du Pr Aigrain.

### 2.1.3. MOLECULE A L ETUDE : LA KETAMINE

La kétamine fut synthétisée en 1962 par Calvin Stevens. À partir de 1965, elle est utilisée pour les anesthésies brèves chez l'humain. Elle est métabolisée par le foie en métabolite actif, la norkétamine. La voie hépatique est la plus importante. Les métabolites sont essentiellement excrétés par le rein.



Extrait de « Conférence d'Essentielle sur la kétamine » de G. Mion, SFAR 2015

Le mélange utilisé en clinique est un mélange racémique. La solution IV peut s'utiliser *per os*. Le conditionnement de la kétamine et des solutions est de 5 mg/ml et 25 mg/ml.

La kétamine possède un profil particulièrement original. Les réflexes de protection laryngée sont maintenus, voire amplifiés (ce qui diminue le risque d'inhalation du contenu gastrique en cas de vomissement). La respiration spontanée et le système cardiovasculaire ne sont pas déprimés. On observe une déconnexion thalamo-corticale associée et une dissociation de l'état de conscience. Le patient garde les yeux ouverts et ne réagit pas aux stimulations sensorielles, notamment nociceptive (analgésie puissante).

La kétamine a donc un effet analgésique à faible concentration et possède des effets anti-hyperalgésiques et anti-allodynique. Il s'agit d'un antagonisme NMDA non compétitif (91,92).

- **Pharmacocinétique décrite**

C'est une drogue lipophile qui se fixe peu aux protéines plasmatiques (10-30%) ce qui justifie son grand volume de distribution à l'état d'équilibre (1.5-3.7 L/kg) ainsi qu'une rapide clairance (0.7 à 2 l/h/kg)

| Study                                  | Population       | Dosage and administration   | CL (L/h/kg)       | CL <sub>std</sub> <sup>a</sup> (L/h/70 kg) | VSS (L/kg)       | VSS <sub>std</sub> <sup>b</sup> (L/70 kg) |
|--|------------------|---|-------------------|--|------------------|---|
| Present study                          | Children         | 2 mg/kg I.V. bolus  | 1.30 <sup>c</sup> | 60.6                                       | 3.4 <sup>c</sup> | 209 <sup>d</sup>                          |
| Grant et al. (1983)                    | Children         | 2 mg/kg I.V. bolus  | 1.02              | 53.2                                       | 1.9              | 133                                       |
| Hartvig et al. (1993)                  | Children         | 1 or 2 mg/h/kg I.V. infusion  | 0.96              | 40.2                                       | 3.7              | 259                                       |
| Malinovsky et al. (1996)               | Children         | 3 mg/kg I.V. bolus  | 1.32              | 66.3                                       | 2.8              | 196                                       |
| Herd and Anderson (2007)               | Children         | 1–1.5 mg/kg I. V. bolus   | –                 | 90   | –                | 141 <sup>d</sup>                          |
| Herd et al. (2008)                     | Children, adults | 1–3 mg/kg I.V. bolus  | –                 | 60   | –                | 151 <sup>d</sup>                          |
| Brunette et al. (2011)                 | Children, adults | 0.5–3 mg/kg I. V. bolus<br>0.5 or 6 mg/kg I.M.<br>0.5, 5 or 10 mg/kg oral<br>0.1 mg/kg/h I. V. infusion | –                 | 81   | –                | 130 <sup>d</sup>                          |
| Clements and Nimmo (1981)              | Adults           | 0.25 mg/kg I.V. bolus   | 1.15              | 81.8                                       | 3.1              | 217                                       |
| Clements and Nimmo (1981)              | Adults           | 0.125 mg/kg I. V. bolus   | 0.98              | 69.7                                       | 2.1              | 147                                       |
| Domino et al. (1982)                   | Adults           | 2–2.2 mg/kg I. V. bolus   | 1.25              | 85.7                                       | 2.27             | 159                                       |
| Grant et al. (1983)                    | Adults           | 2 mg/kg I.V. bolus  | 0.76              | 53.0                                       | 2.3              | 161                                       |
| Domino et al. (1982) <sup>e</sup>      | Adults           | 2.2 mg/kg I.V. bolus  | 0.85              | 59.9                                       | 1.78             | 125                                       |
| Domino et al. (1982) <sup>f</sup>      | Adults           | 2.2 mg/kg I.V. bolus  | 0.72              | 50.8                                       | 1.52             | 106                                       |
| Geisslinger et al. (1993) <sup>g</sup> | Adults           | 2 mg/kg I.V. bolus  | 1.15              | –  | 3.29             | –   |
| Geisslinger et al. (1993) <sup>g</sup> | Adults           | 2 mg/kg I.V. bolus  | 0.99              | –  | 3.01             | –   |
| Hijazi et al. (2003)                   | Adults           | 2 mg/kg I.V. bolus<br>2 mg/kg I.V. infusion   | 2.16              | 152  | NR               | –   |

<sup>a</sup> If not reported in the original study, standardized clearance was calculated as:  $CL_{std} = CL (L/h/kg) \times \text{average weight (kg)} \times (70 \text{ kg/average weight (kg)})^{0.75}$ .  
<sup>b</sup> If not reported in the original study, standardized steady state volume of distribution was calculated as:  $VSS_{std} = VSS (L/kg) \times 70 \text{ kg}$ .  
<sup>c</sup> Average of posthoc parameter estimates normalized by weight.  
<sup>d</sup> Calculated as: standardized central volume (VC<sub>std</sub>) + standardized peripheral volume (VP<sub>std</sub>).  
<sup>e</sup> Unmedicated and diazepam medicated, respectively.  
<sup>f</sup> S(+)- and R(-)-ketamine, respectively, from a racemic mixture.

D'après Elkomy et al. (93)

Table 3 Comparative data published previously on the pharmacokinetic variables of ketamine in adults and children. F = Bioavailability after non-i.v. administration of ketamine. A = Adults; C = children; \*unpremedicated patients; i.r. = rectal administration; i.v. = i.v. injection; i.m. = i.m. administration; NR = not reported

| Author                | Route | Dose of ketamine (mg kg <sup>-1</sup> ) | F  | T <sub>1/2</sub> <sup>β</sup> (min) | V <sub>d</sub> <sup>ss</sup> (litre kg <sup>-1</sup> ) | Cl (ml kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> ) |
|-----------------------|-------|---|----|-------------------------------------|--|---|
| Wieber [21]           | A     | i.v. 2.5                                |    | 151                                 |  |   |
| Domino [20]           | A     | i.v. 2.2                                |    | 144                                 | 1.5  | 14  |
|                       |       | i.v.* 2.2                               |    | 135                                 | 1.8  | 12  |
| Domino [23]           | A     | i.v. 2.2                                |    | 158                                 | 3.2  | 28  |
| Grant [9]             | A     | i.v. 2.0                                |    | 153                                 | 2.3  | 13  |
| Grant [10]            | A     | i.m. 0.5                                | 93 | 155                                 |  |   |
|                       | A     | oral 0.5                                | 17 | 200                                 |  |   |
| Clements & Nimmo [22] | A     | i.v. 0.125                              |    | ≈ 180                               | 2.1  | 16  |
|                       | A     | i.v. 0.250                              |    | ≈ 180                               | 3.1  | 19  |
| Grant [9]             | C     | i.v. 2.0                                |    | 103                                 | 1.9  | 17  |
|                       | C     | i.m. 6.0                                | NR | 100                                 |  |   |
| Idvall [4]            | C     | i.r. 9.0                                | NR | 109                                 |  |   |
| Present study         | C     | i.v. 3.0                                |    | 125                                 | 2.8  | 22  |
|                       | C     | i.n. 3.0–9.0                            | 50 | 122                                 |  |   |
|                       | C     | i.r. 9.0                                | 25 | 100                                 |  |   |

D'après Malinovsky et al. (94)

Table 1 Pharmacokinetics of Ketamine in Children

|                                  | Age (yr) | WT (kg) | Dose (mg/kg) | T <sub>1/2</sub> (min) | V <sub>ss</sub> (L/kg) | Cl (mL/min/kg) | AUC <sub>0-∞</sub> (mg/mL/min) |
|----------------------------------|----------|---------|--------------|------------------------|------------------------|----------------|--------------------------------|
| Malinovsky, et al. <sup>18</sup> | 4.8      | 18.6    | 3            | 125 ± 46               | 2.8 ± 1.2              | 22 ± 9.8       | 148.3 ± 55                     |
| Grant, et al. <sup>17</sup>      | 6.1      | 21.5    | 2            | 100 ± 19               | 1.9 ± 0.6              | 16.8 ± 3.3     | NA                             |

D'après Bhutta et al. (95)

### • Kétamine per os

La biodisponibilité *per os* de la kétamine est d'environ 20 % contre 90 % pour la forme IV chez les adultes, du fait de l'effet de premier passage hépatique important et de l'absorption gastro-intestinale (96).

Brunette et al trouvaient une biodisponibilité orale dans une population pédiatrique de 45 % (33-58%), supérieure à celle retrouvée dans l'étude de Grant et Nimmo, chez des enfants anesthésiés (17%) (97).

L'activité des métabolites, qui représente du tiers au cinquième de celle de la kétamine, est alors responsable de l'action analgésique, car leur aire sous la courbe est très largement supérieure à celle de la molécule mère qui se comporte alors comme une prodrogue. La voie orale entraîne moins d'effets adverses (hallucinations ou salivation excessive) que la voie parentérale (4,9).

En effet, du fait d'un effet de premier passage hépatique important (rôle du CYP3A4 et cytochrome P450), lors de la prise *per os* de kétamine, les niveaux de norkétamine sont trois fois plus élevés avec la voie orale, et les dosages de kétamine sont plus faibles. C'est donc un mode d'administration intéressant du fait des propriétés analgésiques de ce métabolite.

Cet effet est similaire chez l'enfant à celui retrouvé chez l'adulte même si les pics de norkétamine sont moins élevés dans la population pédiatrique. L'activité du CYP3A7 est prépondérante et celle du cytochrome P450 réduite voire inexistante (96,98).

TABLE III. Pharmacokinetic values in volunteers after oral ingestion of solution of ketamine  $0.5 \text{ mg kg}^{-1}$ . — = Subjects not receiving i.v. injection of ketamine previously

| Subject | Ketamine                           |                 | Norketamine                        |                 | Bioavailability (%) |
|---------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|---------------------|
|         | Peak concn ( $\text{ng ml}^{-1}$ ) | Peak time (min) | Peak concn ( $\text{ng ml}^{-1}$ ) | Peak time (min) |                     |
| DB      | 30                                 | 45              | 190                                | 60              | 14.5                |
| JC      | 35                                 | 30              | 220                                | 60              | 16.3                |
| FH      | 15                                 | 45              | 65                                 | 120             | —                   |
| DL      | 35                                 | 20              | 390                                | 45              | 11.2                |
| WM      | 80                                 | 20              | 165                                | 30              | —                   |
| WN      | 70                                 | 20              | 160                                | 45              | 24.5                |

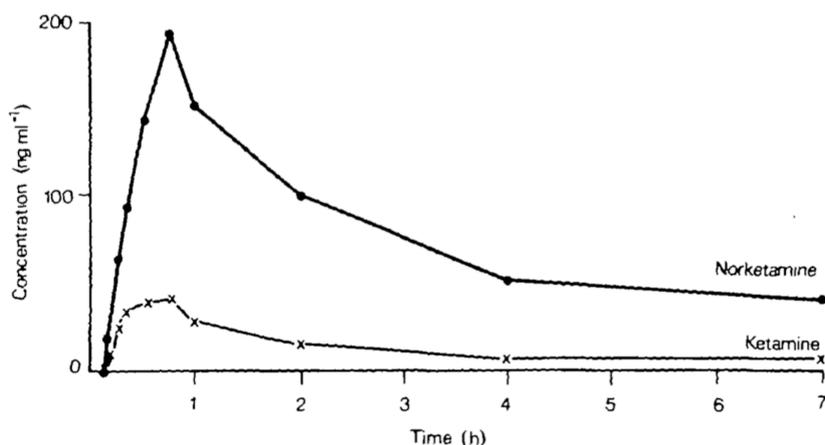


FIG. 3. Mean plasma ketamine and norketamine concentrations following administration of ketamin  $0.5 \text{ mg kg}^{-1}$  orally to six healthy volunteers.

d'après Grant et al. (96)

Table 9.1 Hepatic metabolism of the agents used in anesthesia and perioperative care. Phase I metabolism

|  | Cytochrome P450 isoform |      |      |               |                    |                               |
|--|-------------------------|------|------|---------------|--------------------|-------------------------------|
|  | 1A2                     | 2A6  | 2B6  | 2D6           | 2E1                | 3A4/5 <sup>(1)</sup><br>(3A7) |
| Early expression in liver                        | 1 mo                    | 1 mo | 1 yr | 1 w           | Birth              |                               |
| 50% of adult activity                            | 1 yr                    | 1 yr |      | 6 mo          | 1 yr               |                               |
| 90% of adult activity                            | 4-6yrs                  |      |      |               | 4-6yrs             |                               |
| Variability between subjects due to polymorphism | Up to 60-fold           |      |      | Up to 60-fold | Up to 50-fold      | Up to 60-fold                 |
| <b>Halogenated agents</b>                        |                         |      |      |               |                    |                               |
| Halothane  |                         | ++   |      |               | ++ <sup>(2)</sup>  | ++                            |
| Isoflurane                                       |                         | +/-  | ?    |               | +                  |                               |
| Sevoflurane                                      |                         |      | +/-  |               | + <sup>(3)</sup>   |                               |
| Desflurane                                       |                         |      | ?    |               | +/- <sup>(3)</sup> |                               |
| Propofol <sup>(4)</sup>                          |                         |      | +++  | I             | II                 | I                             |
| <b>Ketamine</b>                                  |                         |      | +++  |               |                    | ++ I                          |
| Midazolam  |                         |      |      |               |                    | +++                           |
| Opioids  |                         |      |      |               |                    | +++                           |
| Fentanyl   |                         |      |      |               |                    | +++                           |
| Alfentanil                                       |                         |      |      |               |                    | +++                           |
| Sufentanil                                       |                         |      |      |               |                    | +++                           |
| Tramadol <sup>5</sup>                            |                         |      |      | +++           |                    | +                             |
| Codeine  |                         |      |      | +++           |                    |                               |
| <b>Amide local anesthetics</b>                   |                         |      |      |               |                    |                               |
| Lidocaine  | ++                      |      | +/-  |               |                    | ++                            |
| Bupivacaine                                      | +                       |      |      |               |                    | +++                           |
| Ropivacaine                                      | +++                     |      | +/-  |               |                    | ++                            |
| Acetaminophen                                    | +                       |      |      |               | ++                 | +                             |
| Caffeine   | +++                     |      |      |               | +                  | +                             |

Other isoforms involved: 2C8/9: most NSAIDs, phenytoin, barbiturates, ketamine and to a small extent caffeine; 2C19: diazepam, barbiturates and proton pump inhibitors. CYP2C19 is subject to important polymorphism. The isoform(s) involved in the metabolism of thiopental and etomidate remain(s) to be characterized.

Abbreviations: +, substrate for the CYP isoform; I, inhibitor of the CYP isoform; mo, month after birth; yr, year after birth; w (GA), week (gestational age).

(1) CYP3A7 is active in the fetus as early as 50-60 days after gestation, with a progressive switch to CYP3A4 after birth.

(2) The 2E1 isoform is responsible of the formation of toxic metabolites involved in hepatic toxicity.

(3) Desflurane is the least metabolized agent; sevoflurane metabolism is very low before the age of 4yrs because of immaturity of CYP2E1.

(4) Propofol is also metabolized by CYP2C to a lesser extent.

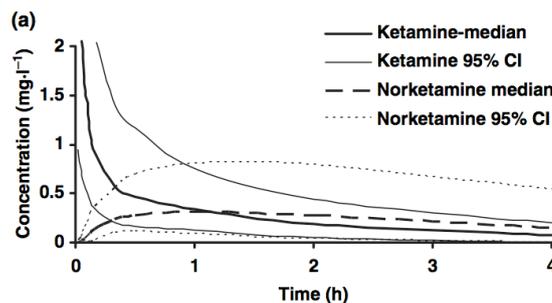
Tiré du livre : *Gregory's Pediatric Anesthesia, With Wiley Desktop Edition, par George A. Gregory, Dean B. Andropoulos*

La demie-vie de la kétamine *per os* est d'environ 3 heures et celle de la norkétamine de 12 heures. La durée d'action *per os* est de 4 à 6 heures, ce qui est adapté à la durée des gestes ciblés notamment la pose des cathéters centraux épicutanéocaves qui peut durer plusieurs heures.

Le pic plasmatique est à 30 minutes pour la voie orale (vs quelques minutes par la voie IV) et 1 heure pour la norkétamine dans les études pharmacologiques.

- **Kétamine IV**

La kétamine IV agit en quelques secondes (délai d'action de 30 secondes) et a une durée d'action de quelques minutes à 1 heure. Elle est donc adaptée aux procédures douloureuses de très courte durée (99).



Courbes concentrations temps après injection de 2 mg/kg de kétamine par voie IV, d'après Herd et al. (100)

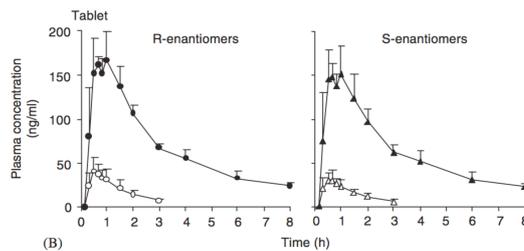
• **Pharmacodynamie**

- Données effet /concentration chez les **adultes**

Idvall et al. rapportent que l'anesthésie est obtenue pour des concentrations sanguines de kétamine de 2550 ng/mL (+/-220 ng/mL) avec un retour à la conscience pour des concentrations autour de 740 ng/ml (+/-240). L'anesthésie était déterminée par un monitoring clinique et électro-encéphalographique. (EEG) (101).

Le seuil analgésique chez les adultes est décrit à 150 ng/mL et le seuil anesthésique de 640 à 1120 ng/ml (92,99).

La concentration sanguine seuil analgésique pour la kétamine orale, décrite dans certaines études, est cependant d'environ 40 ng/ml (entre 20 et 60 ng/ml). Cette différence s'expliquerait par l'augmentation de la concentration de norkétamine. Les niveaux de norkétamine sont trois fois plus élevés avec la voie orale (utilisation courante de 0.5 mg/kg chez des adultes sains) (96,102).

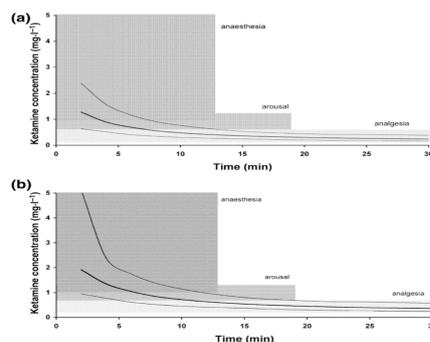


*Courbes de concentrations de kétamine (points blanc) et norkétamine (point noirs) après ingestion de 50 mg de kétamine orale (soit 1 mg/kg) chez des volontaires sains japonais, d'après Yanagihara et al. (103)*

- Dans la population **pédiatrique**

Hartvig et al. ont décrit un état réveillable chez les enfants en post-opératoire de chirurgie cardiaque (n= 10 enfants âgés de 1 semaine à 30 mois, perfusion de 1 ou 2 mg/kg/h IVSE de kétamine) en dessous d'un seuil de 1000 ng/ml et qu'ils étaient complètement réveillés en dessous de 500 ng/ml (104).

Dans les deux études de Herd en 2007 et 2008 (âge moyen = 8 ans +/- 3 ans), les concentrations associées aux états d'éveil étaient similaires à celles décrites chez les adultes. 90 % des enfants qui recevaient de la kétamine IV à 1 mg/kg avait des concentrations sanguines en dessous de 750 ng/ml, celles-ci étant compatibles avec la conscience. Ils étaient analgésiés pendant environ une dizaine de minutes. Des concentrations en dessous de 520 ng/ml étaient associées à un état d'éveil à l'appel et aux stimuli tactiles ou verbaux chez 95 % des 43 enfants. Ces concentrations étaient atteintes après environ 10 minutes (1 mg/kg) et 15 minutes (1,5 mg/kg).



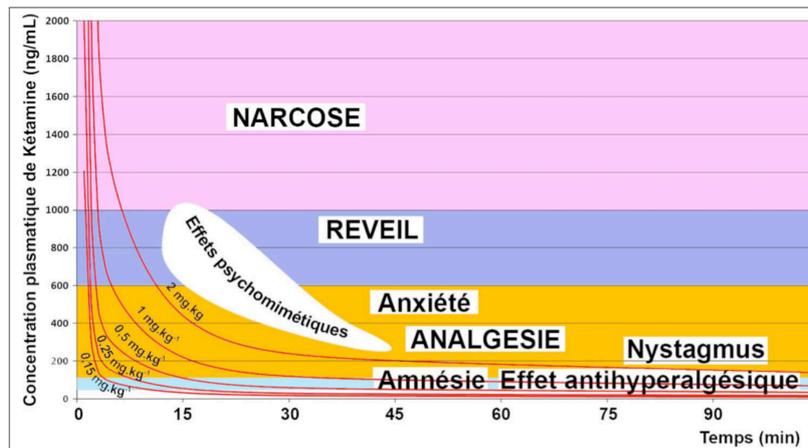
**Figure 2**  
The median-concentration profile and 95% confidence intervals for 1000 simulated children given i.v. (a) ketamine 1 mg·kg<sup>-1</sup> and (b) ketamine 1.5 mg·kg<sup>-1</sup>. Shading is used to portray ketamine concentrations associated with anesthesia, arousal after anesthesia and analgesia in awake patients.

*d'après Herd et al.(100,105)*

En résumé, davantage que de la dose injectée, les effets de la kétamine dépendent de ses concentrations plasmatiques. L'effet analgésique persiste tant qu'elles restent supérieures à 100 - 200 ng/ml, concentrations dix fois plus faibles que celles nécessaires à la narcose. Les effets anti-hyperalgésiques surviennent pour des concentrations encore dix fois plus faibles, vraisemblablement dès 20 ng/mL, concentrations auxquelles la kétamine n'a plus aucun effet analgésique pur mais peut potentialiser l'effet d'autres analgésiques. Les phénomènes psychomimétiques ne deviennent problématiques qu'à partir de 500 ng.mL<sup>-1</sup>, même s'ils peuvent être observés dès 50 ng/ml

Conférence d'essentiel SFAR 2015 : kétamine

8



**Figure 4.** Évolution temporelle des concentrations plasmatiques en fonction des doses injectées en bolus pour obtenir la narcose (2 mg.kg<sup>-1</sup>) ou des "faibles" doses : effets analgésiques (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), doses « subanalgésiques » (0,25 mg.kg<sup>-1</sup>) et doses purement antihyperalgésiques (inférieures à 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>). Simulations réalisées à l'aide du logiciel Rugloop II<sup>®</sup> (modèle de Domino), Demed, Temse, Belgique.

La kétamine perturbe la mémorisation dès 70 ng.ml<sup>-1</sup> et le nystagmus typique apparaît vers 200 ng.ml<sup>-1</sup>. Les effets analgésiques sont observés pour des concentrations supérieures à 100 - 200 ng.ml<sup>-1</sup>. En deçà, la kétamine n'a aucun effet analgésique, mais des effets purement antihyperalgésiques.

On observe des effets psychomimétiques dès la concentration de 50 ng.ml<sup>-1</sup>, mais ils ne deviennent difficiles à gérer (anxiété, horror trip...) qu'au-dessus de 500 ng.ml<sup>-1</sup>. On observe qu'au réveil, 10 minutes après une dose d'induction de 2 mg.kg<sup>-1</sup>, les concentrations sont supérieures à cette limite.

Extrait de « Conférence d'Essentielle sur la kétamine » de Mion, SFAR 2015

Selon ces données, les doses choisies dans notre étude sont fonction de l'effet attendu. Une sédation plus profonde est recherchée lors de l'intubation avec des doses de kétamine IV de 2 ou 3 mg/kg. (Concentration cible attendue au dessus de 750 ng/ml). Pour la pose de cathéters ou lors de procédures douloureuses, l'effet attendu est une bonne analgésie associée à un état de conscience conservé. Les concentrations doivent donc être plus basses (en dessous de 500 ng/ml). Nous utilisons les doses de 0,5 à 1 mg/kg IV en pédiatrie. Du fait de l'effet hépatique et de la biodisponibilité par voie orale, les doses orales étudiées sont de 3 ou 4 mg/kg *per os* (3 x la dose IV). Les doses choisies ne sont pas plus élevées car le métabolite (la norkétamine) produit en quantité par voie orale a un effet analgésique propre. La cible de concentration de la kétamine entre 40 et 70 ng/ml paraît suffisante pour obtenir une analgésie avec des concentrations de norkétamine de 100 à 200 ng/ml. Selon les études, on retrouve des doses de kétamine orale pour atteindre ce seuil de concentration allant de 0,5 mg/kg à 10 mg/kg (seuil largement atteint pour ce dernier). Selon les profils temps concentrations disponibles et les particularités du métabolisme chez le nouveau-né prématuré (production moindre attendue de norkétamine), les doses choisies sont de 3 et 4 mg/kg par voie orale.

#### • Les applications actuelles

Les applications de la kétamine en pédiatrie sont :

- l'induction pour des intubations en néonatalogie (salle de naissance ou réanimation néonatale), lors de crises d'asthme ou d'instabilité hémodynamique chez le nourrisson et l'enfant ; avec des posologies

entre 2 et 3 mg/kg par voie intra-veineuse.

- l'analgésie et la sédation lors des pansements chez les brûlés par kétamine orale.
- l'analgésie des enfants atteints de cardiopathies ou instables sur le plan hémodynamique
- pour divers actes notamment aux urgences, en soins continus ou en réanimation à visée analgésique (pose de cathéters centraux, suture, ponction d'ascite, pose de drain pleural ou abdominal, réduction de fractures).

En néonatalogie, Saarenmaa et al. ont démontré l'intérêt de la kétamine à la dose d'1 mg/ kg IV dans l'induction anesthésique en salle de naissance pré intubation naso-trachéale, sans modification hémodynamique (106). En pratique, la dose utilisée pour ce geste varie de 2 à 3 mg/kg IVD selon les équipes, sans schéma posologique réellement validé.

Tourneux et al. à Amiens ont démontré l'intérêt de kétamine en salle de naissance pour l'intubation des nouveau-nés. En effet une séquence d'induction par kétamine (1 mg/kg renouvelable jusqu'à 5 mg/kg maximum) et Atropine diminuait les scores de douleur (score DAN médian : 4 vs 2,9) et les bradycardies vagales chez 39 nouveau-nés comparés à 15 patients contrôles recevant aucune analgésie (107).

- **Intérêt de l'étude pharmacologique chez les nouveau-nés prématurés**

Il existe très peu de données pharmacocinétiques décrites chez les enfants et quasi inexistantes chez les nouveau-nés prématurés. Or la kétamine est fréquemment utilisée dans les services de néonatalogie soins intensifs, réanimation néonatale ou en salle de naissance.

Dallimore et al. ont montré que la pharmacocinétique de la kétamine est plus rapide chez l'enfant, nécessitant des posologies de perfusion plus importantes pour maintenir des concentrations plasmatiques à un niveau donné (108). De plus, la clairance de la kétamine semblerait augmenter de façon non linéaire avec la diminution de l'âge, nécessitant probablement des doses plus élevées en mg/kg/h chez les jeunes enfants.

Chez les nouveau-nés prématurés, la seule étude menée était celle de Saarenmaa. Les concentrations dosées à 15 minutes d'une injection de 0.5, 1 ou 2 mg/kg de kétamine IV, étaient respectivement de 103, 189 et 379 ng/ml. C'est à dire au dessus des seuils analgésiques pour 1 et 2 mg/kg, mais sous le seuil de sédation profonde.

## **2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS**

La kétamine a des propriétés anesthésiques à forte concentration et analgésique ou anti hyperalgésique à plus faible concentration.

Son utilisation à faible dose comme antalgique connaît un regain d'intérêt, notamment en néonatalogie de part son absence de retentissement circulatoire en particulier cérébral.

La voie la plus courante en pédiatrie est la voie intraveineuse mais elle est aussi utilisée *per os*.

La voie orale semble présenter des avantages : facilité d'administration, pas d'effraction cutanée, pas d'injection ni de voie veineuse nécessaire préalable et une production augmentée de son métabolite actif, la norkétamine.

Dans cette recherche, nous avons choisi de définir des paramètres pharmacocinétiques, les facteurs de variabilité potentiels et la pharmacodynamie de la kétamine, prescrite dans le cadre d'une prise en charge analgésique. Aucune étude n'est décrite concernant cette molécule chez les nouveau-nés prématurés pour la voie intraveineuse ni pour la voie orale. Cette étude pourrait permettre une meilleure compréhension du profil pharmacocinétique de cette molécule afin d'effectuer d'éventuelles modifications dans les modalités de prescriptions actuelles permettant de s'adapter au mieux à cette population particulière et de leur procurer l'analgésie dont ils ont besoin.

### 2.3. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Pour l'analgésie des gestes douloureux chez l'enfant, un article du Lancet insiste sur la grande sécurité de la kétamine à petites doses (109). Aucune inhalation pulmonaire du contenu gastrique n'a été signalée en 30 ans d'utilisation régulière. Il est préconisé pour 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). Une revue portant sur 11 589 administrations de kétamine pour les actes douloureux chez l'enfant montre également un niveau de sécurité particulièrement satisfaisant (110).

Le service d'hémo-oncologie de Bordeaux a présenté lors de la journée UNESCO sur la douleur de l'enfant en 2011, leur expérience de la kétamine intraveineuse. 71 gestes sur 18 enfants ont été réalisés sous kétamine IV. Ils en concluent que « l'utilisation de la kétamine en hémo-oncologie pédiatrique est faisable par des médecins non anesthésistes, avec une bonne coordination médicale/ paramédicale. Des effets secondaires existent mais sont le plus souvent spontanément résolutifs » (111).

Les prélèvements seront réalisés à l'occasion de bilans sanguins nécessaires pour la prise en charge habituelle (afin de limiter la spoliation sanguine et de ne pas faire de ponctions supplémentaires), et dans les conditions optimales permettant de limiter la douleur (suction, saccharose).

- Il n'y a **aucun risque supplémentaire prévisible** pour cette étude, la kétamine étant déjà utilisée en pédiatrie et en néonatalogie. Les risques et effets secondaires de la molécule sont déjà connus, et peuvent être prévenus, anticipés.

- Principaux effets systémiques de cette molécule

-Effets respiratoires

Le principal avantage de cette molécule surtout en néonatalogie est la préservation des réflexes laryngés et pharyngés. En ventilation spontanée, la kétamine préserve la CRF et l'oxygénation.

On note cependant sur le plan respiratoire la survenue de laryngospasmes. L'intubation est nécessaire dans 0.02% des cas contre 1.75% avec d'autres agents anesthésiques.

Les détails des 22 cas de laryngospasmes associés à l'utilisation de la kétamine issus de 32 études portant sur 8282 sédations semblent plutôt rassurants puisqu'un seul enfant avait dû être intubé durant 55 minutes et que 10 enfants n'avaient pas nécessité de ventilation au masque. La dose, la voie d'administration, l'âge, le statut American Society of Anesthesiologists (ASA) et l'utilisation d'atropine ne paraissent pas associés à la survenue de cet effet indésirable rare (112).

Elle est responsable d'apnées surtout par voie IV et lorsque l'administration est rapide. Les enfants dans notre étude qui recevront de la kétamine IV seront intubés ou ventilés dans une salle de réanimation.

-Cardiovasculaire

La kétamine a tendance à avoir un effet hypertensif, elle est donc adaptée pour les patients en choc ou avec une hémodynamique instable mais pas pour les patients à risque ou situation d'ischémie myocardique (très rare en néonatalogie). La kétamine est d'ailleurs fréquemment utilisée pour les enfants atteints de cardiopathie. Les effets hémodynamiques de la kétamine chez les enfants ont été étudiés par cathétérisation cardiaque par Morray et al. (113). Ils ont démontré qu'après injection de 2 mg/kg de kétamine IV, on observait que des modifications hémodynamiques mineures sans modification de shunts intracardiaques, ni de la PaCO<sub>2</sub> ou PaO<sub>2</sub>. De même, Hickey et al n'ont observé aucune modification des index de résistance vasculaire, index cardiaque, ni des résistances vasculaires systémiques après 2 mg/kg IV chez 14 patients intubés / ventilés (114).

À dose élevée (5 mg/kg) chez des nouveau-nés prématurés, la kétamine entraînait une baisse modérée de la pression artérielle avec maintien du débit cardiaque et des vitesses cérébrales (115).

-Effets sur le système nerveux central

On peut noter des phénomènes d'agitation et des hallucinations dont la fréquence varie de 5 à 30 %. L'incidence diminue chez les enfants et elle augmente avec des doses élevées, ou lors d'injections intraveineuses rapides .

Concernant son effet neurologique, il existe quelques controverses. En effet, certaines études évoquent un rôle neuroprotecteur. Le blocage des Récepteurs NMDA empêcherait la transduction du signal des mécanismes destructeurs cellulaires.

De même, l'éventuelle neurotoxicité de la kétamine a été montrée chez le rat mais à des doses très élevées (40 mg/kg) bien plus que celles utilisées en clinique. En effet, ces effets ne sont pas observés pour des doses à 5 ou 10 mg/kg. La neuro-apoptose observée dans les cerveaux de rats et de primates est effective avec des concentrations sanguines de kétamine 7 ou 10 fois supérieures aux doses utilisées en pratique clinique habituelle chez l'Homme (95,116–118).

- Bénéfices :

Les bénéfices sont avant tout collectifs et importants pour tous les nouveau-nés, en particulier ceux nés prématurément qui recevront à l'avenir ces médicaments. En effet, les doses seront validées pour cette population et adaptées notamment à leur âge corrigé, et à leur poids.

Les bénéfices sont également individuels, avec une diminution de la douleur par analgésie protocolisée pour l'intubation des nouveau-nés (déjà faite en salle de naissance à Bordeaux) mais également par voie orale lors de la réalisation de gestes douloureux (la pose de KTPC ou de drains pleuraux). Ce sont des gestes nécessaires à la prise en charge de ces patients, leur indication ne concerne pas et n'est en aucun cas influencée par l'étude.

De plus, l'étude met en avant la préoccupation de la douleur chez les nouveau-nés prématurés dans le service où elle se déroule.

Les bénéfices attendus sont donc importants car l'étude permettra de :

- Caractériser les paramètres pharmacocinétiques de la kétamine IV et *per os* chez les nouveau-nés prématurés et de mieux connaître le métabolisme de cette molécule grâce au dosage de la norkétamine.
- Identifier les facteurs de variabilité liés à l'âge gestationnel, le poids.
- Etablir et mieux définir les posologies correspondantes à la sédation ou l'analgésie recherchée dans cette population.

#### 2.4. RETOMBEES ATTENDUES

**Les retombées attendues sont l'optimisation du traitement antalgique** par une analyse pharmacocinétique de la kétamine.

Les résultats sont susceptibles de modifier la pratique clinique des pédiatres néonatalogues, avec une extension de l'indication de cette substance pour l'instant essentiellement réservée à l'intubation et par voie intraveineuse.

En effet, cette étude devrait permettre de préciser les doses de kétamine intraveineuse et à définir des schémas posologiques concernant la voie orale. L'objectif est d'obtenir une analgésie-sédation satisfaisante lors de l'intubation des nouveau-nés par la kétamine par voie IV et une analgésie lors de gestes invasifs pour la kétamine par voie orale.

Cela permettrait une augmentation de l'arsenal thérapeutique en néonatalogie, avec une molécule et un mode d'administration ne nécessitant pas d'accès veineux.

## **3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

### **3.1. OBJECTIF PRINCIPAL**

L'objectif principal de l'étude est de définir les caractéristiques **pharmacocinétiques de population** de la kétamine *per os* et IV chez le nouveau-né prématuré.

La population étudiée est celle des nouveau-nés prématurés (moins de 37 SA).

La biodisponibilité *per os* dans cette population sera obtenue en comparant les concentrations obtenues pour une même dose chez un même enfant avec les deux voies d'administration (IV et *per os*). Ce calcul se fera sur les quelques enfants qui auront reçu les mêmes doses de kétamine IV et orale (à savoir 3 mg/kg).

### **3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

Définir les **posologies et les modalités d'administration** actuelles pour la kétamine IV en tenant compte notamment de la pharmacodynamie.

On évaluera l'effet thérapeutique c'est-à-dire l'analgésie induite par la kétamine en fonction des doses. Les critères d'évaluation de la douleur seront les scores cotés avec l'échelle DAN et la variation du tonus parasympathique mesuré par l'indice NIPE.

La cotation de l'indice NIPE se fera en continu à l'aide d'un moniteur branché au scope cardiotensionnel (pas d'électrodes supplémentaires). Les données seront recueillies à posteriori par extraction informatique.

La cotation du score DAN se fera par une personne autre que l'opérateur du geste toutes les 5 minutes et sans savoir quelle dose le nouveau-né a reçu (insu).

L'enfant est considéré comme douloureux quand le NIPE est  $> 50$  et le DAN  $\geq 3$ . On regardera pour quelles doses les scores de douleur sont les plus bas.

## **4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

### **4.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE**

Il s'agit d'une étude pharmacocinétique prospective, descriptive.

Dans les études de pharmacocinétique de population, il n'est pas nécessaire que tous les individus aient des prélèvements aux mêmes moments. L'essentiel est que l'ensemble des prélèvements réalisés sur la population de l'étude renseigne sur le profil complet des concentrations en fonction du temps.

Pour l'administration intraveineuse ou orale de kétamine, les nouveau-nés auront deux prélèvements. Afin de limiter les prélèvements pour un enfant donné, les prélèvements seront couplés à un prélèvement prescrit indépendamment de l'étude, du fait de leur prématurité.

Chaque enfant pourra participer à l'étude pharmacocinétique pour l'une ou l'autre des deux voies d'administration ou les deux si les deux administrations ont lieu au moins à 24 heures d'intervalle.

### **4.2. METHODES POUR LA RANDOMISATION**

La liste de randomisation est établie par le statisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données avant le début de la recherche. Les effectifs des 2 groupes de traitement sont équilibrés avec un ratio de 1:1. Un document décrivant la procédure de randomisation est conservé de manière confidentielle au sein du Centre de Méthodologie et de Gestion des données.

Les randomisations pour la kétamine *per os* et pour la voie IV seront indépendantes. Un même enfant pouvant être inclus pour l'étude de la voie IV et dans les jours suivant pour la voie *per os* (pose de KTPC ou geste invasifs nécessaires) s'il présente toujours les critères d'inclusion.

Elle sera stratifiée pour chaque voie d'administration selon le terme du patient au moment de l'inclusion ( $\leq 28$  SA, 28-32,  $\geq 32$  SA). Elle permettra l'attribution des doses de kétamine (2 ou 3 mg/kg pour la voie IV et 3 ou 4 mg/kg pour la voie *per os*).

Les effectifs seront équilibrés 1:1 par blocs de patients dans la même catégorie d'âge corrigé.

Cette liste de randomisation sera informatisée au sein du Département de pharmacologie CHU Bordeaux. Chaque enfant inclus sera identifié par un numéro d'identification (numéro de patient) unique dans l'essai attribué par ordre chronologique dans la liste de randomisation. Un document complet décrivant la procédure de randomisation sera conservé de manière confidentielle au Département de Pharmacologie Clinique.

#### 4.3. CRITERES D'INCLUSION

*Pour l'administration par voie intraveineuse :*

- Nouveau-nés prématurés < 37 SA
- Nécessitant une intubation naso ou oro-trachéale ou une laryngoscopie (méthode LISA)
- Devant recevoir une sédation par kétamine pour le geste selon le protocole du service
- Consentement libre et éclairé des deux titulaires de l'autorité parentale
- Enfant affilié à un régime de sécurité sociale

*Pour l'étude de la kétamine par voie orale :*

- Nouveau-nés prématurés < 37 SA
- Nécessitant la pose de KTPC ou un autre geste invasif (drain pleural, drain abdominal, pansement chirurgical)
- Devant recevoir une analgésie par la kétamine *per os* autre que la succion non nutritive et le saccharose
- Nouveau-né hospitalisé dans un service de Soins Intensifs de Néonatalogie
- Consentement libre et éclairé des deux titulaires de l'autorité parentale
- Enfant affilié à un régime de sécurité sociale

#### 4.4. CRITERES DE NON INCLUSION

- Pathologies métaboliques congénitales
- Kétamine reçue dans les 12 dernières heures
- Instabilité hémodynamique majeure ou arrêt cardiorespiratoire nécessitant une intervention thérapeutique sans sédation
- Traitement par antifongiques, macrolides ou anticonvulsivant pouvant interférer avec le métabolisme de la kétamine
- Traitement par atropine pouvant interférer avec le NIPE

#### 4.5. MODALITES DE RECRUTEMENT

Le recrutement sera assuré par l'intermédiaire du CIC pédiatrique de Bordeaux. Les principaux investigateurs de l'étude (services de néonatalogie) présenteront l'étude aux différents soignants du service impliqué dans cette étude. Les investigateurs du service auront la charge de signaler les enfants recevant le médicament d'intérêt et d'informer les titulaires de l'autorité parentale de l'étude afin d'obtenir leur accord de participation et leur consentement. L'attaché de recherche clinique du CIC pourra alors organiser les prélèvements prévus pour l'étude pharmacocinétique et l'étude pharmacodynamique puis remplir et informatiser la fiche de renseignement.

Cette étude sera réalisée au sein de l'Unité de Soins Intensifs Néonataux 4ème Nord – Centre Aliénor d'Aquitaine.

Dans l'étude que nous avons menée sur l'évaluation de la douleur lors de la pose des KTPC dans les services de Soins Intensifs Néonataux 4ème Nord-Centre Aliénor d'Aquitaine et 4ème B - Hôpital des Enfants, nous avons pu inclure 35 enfants en 4 mois. Il y avait plus de 2/3 des inclusions au 4ème Nord. Il y a eu 10 poses concernant les nouveau-nés  $\leq$  28 SA, 16 pour les 28-32 SA, et 9 pour les  $\geq$  32 SA. Au sein de ce service, il y a en moyenne 4 poses de KTPC/mois.

De plus, il y a environ la même proportion de nouveau-nés nécessitant une intubation en salle de naissance. Le nombre de naissance de nouveau-nés de moins de 37 SA est de 500 par an environ avec un besoin d'intubation de 30% pour n'importe quel motif, soit 150 par an.

Le nombre total d'enfants prévus dans l'étude est:

- Pour administration IV de kétamine: 60 patients soit 120 échantillons: 30 à 2 mg/kg et 30 à 3 mg/kg
- Pour l'administration de kétamine orale : 60 patients soit 120 échantillons 30 à 3 mg/kg et 30 à 4 mg/kg

Compte tenu du recrutement du service, la période d'inclusion, prévue pour 12 mois, est suffisante pour permettre l'étude des 2 voies d'administrations aux différentes doses proposées.

Pour chaque médicament, les inclusions seront suivies mensuellement par l'attaché de recherche clinique responsable du protocole. Le recrutement s'arrête dès que l'effectif global prévu est atteint.

#### 4.6. MEDICAMENT A L'ETUDE

**La stratégie définie pour réaliser l'étude de pharmacocinétique de population est identique pour les deux voies d'administrations:**

- Stratification par groupes d'âge corrigé en trois groupes
- Les schémas de prélèvements sont au nombre de 2 par dose et par voie d'administration.
- Les traitements seront fournis par la pharmacie hospitalière (traitement de soin courant)
- Le mode d'administration se fera par VVP ou KTVO pour la voie intraveineuse et par sonde naso-gastrique pour la voie orale
- Produit :

Solution de kétamine administrée IV ou per os

Le mélange utilisé en clinique est un mélange racémique. La solution IV peut s'utiliser *per os*. La kétamine est conditionnée en solutions à 5 mg/ml et 25 mg/ml

- Choix des doses administrées oralement :

Les doses de 3 mg/kg ou 4 mg/kg sont déjà reconnues et utilisées en néonatalogie notamment pour l'intubation des nouveau-nés. La biodisponibilité de la kétamine *per os* est d'environ 20 %.

A la dose de 3 ou 4 mg/kg *per os*, la concentration sanguine ne sera donc pas plus élevée et les effets secondaires potentiels pas plus importants que lors de l'administration de 2 mg/kg IV déjà pratiquée dans cette population. Les concentrations visées sont plus faibles que lors de la procédure IV car l'effet souhaité est antalgique et non sédatif.

- Temps d'administration de la kétamine :

30 minutes avant le début du geste douloureux pour la voie orale et 1 minute avant l'intubation pour la voie intraveineuse. En effet, le délai d'action de la kétamine *per os* décrit dans la littérature est d'environ 30 minutes.

Le pic plasmatique de kétamine est à 30 minutes (M30) pour la voie orale et à 1 minute par la voie IV. Le pic plasmatique de norkétamine est à 1 heure pour la voie orale et 30 minutes pour la voie intra-veineuse. La demie-vie de la kétamine est de 2-3 heures.

Les nouveau-nés ne pourront donc pas être inclus dans les 12 heures suivant une injection préalable de kétamine.

- Le premier prélèvement sera effectué sur le KTVO ou juste avant son retrait. Il ne faudra pas d'administration de lipide concomitante au prélèvement et une purge efficace sera réalisée si la voie de prélèvement est identique à celle de l'injection ou dans les 3 heures précédentes. Si le KTVO ne permet pas le prélèvement, le dosage sera alors couplé à un bilan sanguin prévu.
- Le temps du premier prélèvement est donc variable de H0 (M0 étant l'injection) à H1 pour l'IV et de H0 à H3 pour le *per os*.
- Les heures d'administration et des prélèvements seront notées précisément.
- Le second prélèvement, également couplé à un bilan sanguin prescrit (fond de tube) sera réalisé à H2-4 pour l'administration IV et à H5-6 pour l'administration *per os*.
- La kétamine sera sans doute parfois non détectable lors du deuxième prélèvement *per os* car les taux sont faibles à partir de la 4ème heure, contrairement à la norkétamine.
- Les temps de prélèvement ont été déterminés à partir des données disponibles sur la pharmacocinétique de la kétamine et de ses modalités d'administration dans les différentes indications chez les adultes ou en pédiatrie.
- Une validation des temps de prélèvements (ou leur optimisation) pourra être réalisée à partir de l'analyse pharmacocinétique réalisée à la moitié des inclusions.
- Prélèvement sur micro tube, avec la quantité de sang minimale nécessaire au dosage. (fond de tube). Technique de dosage ultrasensible permettant d'utiliser les fonds de tube de bilan prescrit indépendamment de l'étude. Seuil de détection à 20 ng/ml.

#### 4.7. PARAMETRES BIOLOGIQUES

Les analyses biologiques ne sont pas requises pour l'étude ; en revanche, si elles sont réalisées dans le cadre de la prise en charge des enfants, il est possible de prendre les résultats de ces dosages dans la semaine précédente ou les jours suivants la pharmacocinétique.

Les paramètres biologiques sanguins (plasmatiques) qui pourront être collectés sont l'urée, la créatinine permettant le calcul de la clairance de la créatinine, l'albumine et les protides.

#### 4.8. CIRCUIT DES TRAITEMENTS

Ce projet n'a aucun impact sur la prescription des médicaments à l'étude et ne modifie pas les habitudes et les modalités de prescription.

Afin de vérifier la posologie des doses administrées, un étiquetage spécifique sera envisagé par la PUI de l'Hôpital Pellegrin selon les conditions de bonnes pratiques (européennes et les bonnes pratiques de préparation BO 2007/7 bis chapitre 8). La PUI Pellegrin assurera la dispensation aux patients inclus. Le stockage est réalisé conformément aux conditions définies par les RCP du traitement. Les services de néonatalogie seront responsables de la traçabilité d'utilisation des traitements.

#### 4.9. INSU

##### 4.9.1. ORGANISATION DE L'INSU

L'insu ne concerne que l'étude pharmacodynamique à savoir l'effet thérapeutique ici analgésique obtenu après l'administration des différentes doses de kétamine.

La dose de kétamine sera administrée en insu de l'évaluateur et de l'investigateur.

L'infirmière administrera la kétamine uniquement après ouverture de l'enveloppe de la randomisation, à la dose choisie par la randomisation. Le recueil des données (scope, FC, FR, tolérance, cotation du DAN) sera fait par une personne différente de celle qui a préparé et administré la dose.

Les valeurs du monitoring NIPE seront disponibles rétrospectivement par l'extraction des données sur informatique et un stockage sur une clef USB pour analyse. Ce critère est objectif et ne nécessite pas d'insu.

#### 4.9.2. LEVEE DE L'INSU

##### 4.9.2.1. EN COURS DE RECHERCHE

La levée d'insu en cours de recherche doit rester une procédure exceptionnelle visant à garantir la sécurité du participant à l'étude.

Si un investigateur estime devoir connaître le traitement administré au participant afin d'adapter la prise en charge par un traitement spécifique :

- **en cas d'urgence et de nécessité absolue** pour la santé du participant, l'investigateur peut demander au pharmacien détenteur de la liste de randomisation (pharmacie coordinatrice) de lever l'insu sans attendre l'autorisation formelle du promoteur.
- lorsqu'un délai de réflexion est possible, il doit obtenir l'accord du promoteur, de l'unité de sécurité et de vigilance, du centre de méthodologie et de gestion des données et de l'investigateur coordonnateur après avoir exposé les raisons motivant la levée d'insu. Cet accord est confirmé par écrit à l'investigateur par le promoteur et l'insu est levé dans les 2 jours ouvrables maximum.

##### 4.9.2.2. EN FIN DE RECHERCHE

Hormis ces cas particuliers, la levée de l'insu se fera à la fin de la recherche (après le gel final de la base de données), pour tous les participants, par le centre de méthodologie et de gestion des données, qui transmettra à l'investigateur principal de chaque centre une fiche indiquant le traitement attribué par la randomisation à chaque participant.

## **5. TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S**

Afin de pallier à des états possibles d'hypersécrétion, une aspiration sera toujours prête à l'emploi à coté de l'enfant ; en cas d'instabilité hémodynamique ou respiratoire, les manœuvres de réanimation habituelles seront alors réalisées (ventilation masque au Ballon Auto-remplisseur à Valves Unidirectionnelles (BAVU) +/- intubation trachéale et ventilation invasive, remplissages vasculaires, amines vasopressives...). Un BAVU et un masque adapté à chaque enfant se situe déjà dans chaque chambre des unités de Soins Intensifs Néonataux..

Monitoring cardiorespiratoire en continu pendant le geste et surveillance tensionnelle toutes les 10 minutes.

Les états d'hallucinations, d'agitation et d'inconfort potentiel seront particulièrement recherchés et pourront être traités par du paracétamol ou de petites doses d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, ainsi qu'avec de la réassurance et des manœuvres de contenance.

## **6. CRITERES DE JUGEMENT**

### **6.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL**

Dosage biologique de la concentration plasmatique de kétamine et de norkétamine (aux différents temps mesurés et pour chaque dose de kétamine et voie d'administration).

### **6.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES**

- Score de douleur avec l'échelle DAN pendant le geste douloureux.
- La valeur obtenue avec le moniteur NIPE est un indice continu (chaque mesure élémentaire)

étant réalisée sur 64 secondes avec 1 seconde de fenêtre glissante) reflétant le tonus parasympathique du patient. Un calcul est donc réalisé toutes les secondes puis moyenné sur une période dite « courte » indice NIPE instantané et sur une période dite « longue » indice NIPE moyenné. Le moniteur affiche alors en bleu le NIPE moyenné sur 20 minutes. C'est un indice objectif d'évaluation de la douleur (51,59,60). Dans notre étude précédente, nous avons montré une bonne corrélation entre le DAN et le NIPE. La meilleure sensibilité et spécificité étaient retrouvées pour un seuil de NIPE instantané autour de 50.

- Pourcentage de temps passé sous le seuil douloureux.
- Médianes des indices NIPEi et scores DAN les plus bas

## 7. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

### 7.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Durée de la période d'inclusion : 12 mois
- Durée de participation de chaque participant : Durée de réalisation des prélèvements pharmacocinétiques
- Durée totale de la recherche : 12 mois

### 7.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

|   | Pré inclusion<br>T-X <sup>(*)</sup> | HO<br>Inclusion | H12 et<br>H16  |
|---|-------------------------------------|-----------------|----------------|
| Consentement éclairé des titulaires de l'autorité parentale   | ✓R                                  |                 |                |
| Bilan biologique : dosage de la kétamine et de la norkétamine |                                     | ✓ R             | ✓ <sup>®</sup> |
| Evaluation de la douleur par le NIPE et DAN                   |                                     | ✓ S             |                |
| Constantes : FR, FC, PA, TA, SatO <sub>2</sub>                |                                     | ✓ S             | ✓S             |
| Bilan biologique : fonction rénale, hépatique                 | ✓ si fait pour<br>les soins         |                 |                |
| Recueil des EI : agitation, hypersécrétion,                   |                                     | ✓ R             |                |

R : examen spécifié par la recherche

S : examen de soins courants

### 7.3. VISITE D'INCLUSION

La visite d'inclusion est assurée par le médecin investigateur. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit des titulaires de l'autorité parentale.

#### RECUEIL DU CONSENTEMENT

Lors de la visite d'inclusion, le médecin investigateur informe les titulaires de l'autorité parentale et répond à toutes leurs questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis aux titulaires de l'autorité parentale par

le médecin investigateur. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du participant.

Si les titulaires de l'autorité parentale donnent leur accord de participation, ces derniers et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis aux titulaires de l'autorité parentale.
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du participant pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.
- A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

#### **7.4. DEMARCHE DE RANDOMISATION**

La randomisation des patients sera effectuée à l'aide d'enveloppes scellées, numérotées séquentiellement du 1<sup>er</sup> patient au n<sup>ième</sup> patient à inclure dans l'essai. Pour respecter la randomisation, il suffira d'ouvrir les enveloppes de manière consécutive, à chaque inclusion d'un nouveau patient dans l'étude : l'enveloppe n° 1 contiendra le type de traitement pour le 1<sup>er</sup> patient inclus, l'enveloppe n° 2 contiendra le type de traitement pour le 2<sup>ème</sup> patient inclus, et ainsi de suite.

Une fois que l'investigateur aura vérifié les critères d'inclusion et de non-inclusion d'un patient, que le consentement éclairé aura été signé par les titulaires de l'autorité parentale, et avant de débiter l'intervention, il attribuera un numéro d'identification dans l'essai au patient de manière séquentielle, dans l'ordre d'inclusion des patients. Pour respecter la randomisation, il suffira d'ouvrir l'enveloppe correspondant au numéro attribué au patient.

#### **7.5. PRELEVEMENTS PHARMACOCINETIQUES / PHARMACOGENOMIQUES**

Après information et recueil du consentement des titulaires de l'autorité parentale par le médecin investigateur du service clinique où l'enfant est hospitalisé, l'investigateur:

- Demandra la réalisation des prélèvements biologiques (techniquage, étiquetage, stockage et envoi au laboratoire de pharmacologie), avec l'aide de l'attaché de recherche coordonnateur.
- La saisie des données clinique et para-clinique.

#### **7.6. ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT**

Le participant qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à la recherche (comme il est en droit de le faire à tout moment) n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Un **abandon** est une décision d'un participant inclus de faire valoir son droit d'interrompre sa participation à une recherche, à tout moment au cours du suivi, sans qu'elle n'encourt aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

L'investigateur doit identifier la cause de l'abandon et évalue s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère de jugement principal au moment de l'abandon. Les abandons de recherche doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur, au promoteur et au

centre de méthodologie et de gestion des données. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées dans le cahier d'observation et dans le dossier médical du participant.

Un **retrait de consentement** est une décision d'un participant de revenir sur sa décision de participer à une recherche et de faire valoir son droit d'annuler son consentement éclairé, à tout moment au cours du suivi et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, l'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur, le promoteur et le centre de méthodologie et de gestion des données car les données concernant le participant doivent être retirées de la base de données conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et les échantillons biologiques sont détruits.

## 7.7. REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE

**Fin de la recherche ou arrêt prévu de la recherche** : terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche (cf. Articles L.1123-11 ; R.1123-59 du Code de Santé Publique) aussi appelé dernière visite du dernier participant inclus dans la recherche.

Cette définition est proposée par défaut dans le cadre de la Loi de Santé Publique. Toute autre définition doit être mentionnée dans le protocole.

Lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu), la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 90 jours.

**Arrêt anticipé de la recherche** : la recherche clinique est arrêtée (définitivement) de façon anticipée. C'est le cas, notamment, lorsque le promoteur décide :

- de ne pas commencer la recherche malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP ;
- de ne pas reprendre la recherche après l'avoir interrompue temporairement ou après sa suspension par l'ANSM.

Lorsque la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée, la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui motivent cet arrêt.

**Arrêt temporaire de la recherche** (cf. Article R.1123-55 du CSP) : l'arrêt temporaire d'une recherche clinique consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cette recherche;
- et/ou l'arrêt de l'administration du produit testé, le cas échéant, à tout ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche ;
- et/ou l'arrêt de la pratique des actes prévus par le protocole de la recherche.

Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet d'une information immédiate à l'ANSM et au CPP concerné et dans un second temps et dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, d'une demande d'autorisation de modification substantielle concernant cet arrêt temporaire soumise à l'ANSM et d'une demande d'avis au CPP concerné.

## 7.8. DEVIATIONS AU PROTOCOLE

Les déviations peuvent concerner tous les aspects d'un protocole de recherche : processus d'inclusion, suivi, mesure des critères de jugement, traitements. Toutes doivent être documentées par l'investigateur et discutées en Conseil Scientifique. Seuls les abandons entraînent un arrêt du suivi. Même en cas de déviation au protocole, le suivi du participant doit être mené jusqu'au terme prévu dans le protocole.

### 7.8.1. ARRÊT PREMATURE ET DEFINITIF DU TRAITEMENT DE LA RECHERCHE

Un participant est considéré en arrêt de traitement quand il arrête le traitement avant la date prévue dans le protocole. Les participants en arrêt prématuré continuent à être suivis comme prévu par le protocole. En aucun cas, le suivi prévu ne doit être modifié.

Le participant qui arrête le traitement doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

### 7.8.2. PARTICIPANTS INCLUS A TORT

Un participant est considéré comme inclus à tort lorsqu'il a effectivement été inclus dans la recherche alors qu'il ne vérifiait pas tous les critères d'éligibilité. Les participants inclus à tort doivent faire l'objet d'une discussion en Conseil Scientifique. Ils doivent continuer à être suivis comme prévu par le protocole jusqu'à ce qu'une décision ait été prise par le Conseil Scientifique.

## 7.9. CIRCUIT DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

L'ensemble des prélèvements sanguins seront traités selon les modalités décrites ci-dessous :

Heures des prélèvements : définies lors de la randomisation

- Prélèvements sur tube sec de 1 ml
- Décantation/ Centrifugation/ Congélation
- Conservation de longue durée possible, car molécules stables
- Les dosages seront réalisés dans le laboratoire de Pharmacologie, par technique de détection ultrasensible. Le seuil de détection est de 20 ng/ml. La kétamine et la norkétamine sont dosables au laboratoire du CHU de Bordeaux. Afin de limiter les coûts, et grâce à la stabilité des molécules, l'ensemble des dosages pourra être réalisé à la fin de l'étude.
- Des tests seront réalisés en conditions réelles avant le début de l'étude afin de mettre au point l'acheminement des tubes et le dosage.

# 8. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX

## 8.1. DEFINITIONS

**Événement indésirable** (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

**Effet indésirable** (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout événement indésirable lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

**Événement ou effet indésirable grave** (article R.1123-39 du code de la santé publique et guide ICH E2B)

Tout événement ou effet indésirable qui :

- ✓ entraîne la mort,
- ✓ met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ✓ nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- ✓ provoque une incapacité ou un handicap important(e) ou durable,
- ✓ se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- ✓ ou tout événement considéré médicalement grave,

et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

L'expression « mettre en danger la vie » est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapie correctrice ou palliative.

**Effet indésirable inattendu** (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence :

- résumé des caractéristiques du produit (produit autorisé),
- brochure pour l'investigateur (produit non autorisé),
- notice d'instruction ou notice d'utilisation (dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro avec marquage CE)
- protocole ou brochure pour l'investigateur (dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro sans marquage CE).

**Fait nouveau** (arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain)

Nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

## 8.2. CONDUITE A TENIR EN CAS D'EVENEMENT INDESIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU

Les événements indésirables doivent être reportés dans le cahier d'observation.

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité. Il doit notifier à l'unité de sécurité et de vigilance, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du participant prévue par la recherche,

| TYPE D'EVENEMENT | MODALITES DE NOTIFICATION  | DELAI DE NOTIFICATION A L'UNITE DE SECURITE ET DE VIGILANCE DU PROMOTEUR |
|------------------|--|--|
| EI non grave     | Fiche « EI » du cahier d'observation   | Pas de notification immédiate  |
| EIG              | Fiche « EI » du cahier d'observation et formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire | <b>Notification immédiate dès la prise de connaissance</b>               |
| Fait nouveau     | Formulaire d'émission d'une alerte (EN-RCL-515) et fiche « EI » du cahier d'observation si applicable          |  |
| Grossesse        | Cahier d'observation et formulaire de déclaration d'une grossesse  | Dès confirmation de la grossesse   |

**Unité de sécurité et de vigilance de la recherche clinique-CHU de Bordeaux**

**Tél : 05 57 82 08 34**

**Fax : 05 57 82 12 62**

L'unité de sécurité et de vigilance détermine l'imputabilité de l'événement à l'étude et la nécessité d'une déclaration aux autorités compétentes.

Tous ces événements devront être suivis jusqu'à la **complète résolution**. Un complément d'information (fiche de notification complémentaire) concernant l'évolution de l'événement, si elle n'est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyé à l'unité de sécurité et de vigilance par l'investigateur.

### 8.3. DESCRIPTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES ATTENDUS

Les plus fréquents sont les suivants : laryngospasme, état d'agitation, apnée, désaturation, malaise.

### 8.4. DECLARATION ET ENREGISTREMENT DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX

Tout événement indésirable grave ne figurant ni dans la liste des événements attendus ni dans le document de référence est qualifié d'inattendu. Tout événement indésirable grave, attendu ou inattendu, doit être notifié sans délai à l'unité de sécurité et de vigilance.

L'unité de sécurité et de vigilance du promoteur déclare les effets indésirables graves inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche selon les délais et la réglementation en vigueur :

- à l'ANSM
- au CPP compétent. Le comité s'assure, si nécessaire, que les participants à la recherche ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

Pour les recherches portant sur un médicament, l'unité de sécurité et de vigilance du promoteur enregistre dans la base de données EudraVigilance tous les effets indésirables graves inattendus.

### 8.5. RAPPORT ANNUEL DE SECURITE (RAS)

A la date anniversaire de l'autorisation de la recherche, l'unité de sécurité et de vigilance rédige un rapport de sécurité comprenant :

- la liste des effets indésirables graves de la recherche,
- une analyse concise et critique de la sécurité des participants se prêtant à la recherche.

Ce rapport est envoyé à l'ANSM et au CPP dans les 60 jours suivant la première inclusion.

## 9. ASPECTS STATISTIQUES

### 9.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

**L'objectif principal de l'analyse pharmacocinétique de population est de définir la variabilité pharmacocinétique du médicament** (la variabilité totale reflète d'une part la variabilité interindividuelle et d'autre part l'erreur de mesure) :

- quantification de la variabilité (calcul de la variance des paramètres au sein de la population),
- identification des caractéristiques des patients expliquant tout ou partie de cette variabilité.

La pharmacocinétique de population analyse en un seul temps, et non pas individu par individu, les prélèvements sanguins d'un grand nombre d'individus. Il est possible d'interpréter des résultats acquis dans des situations très diverses : doses administrées variables, voies d'administration différentes,

altérations pathologiques, associations médicamenteuses ; ces situations non expérimentales sont donc **plus proches de l'utilisation réelle du médicament.**

Le modèle peut être résumé de la manière suivante :

**Concentration mesurée = Concentration prédite +  $e_{ij}$**

**$y_{ij} = f_{ij}(P_j, x_{ij}) + e_{ij}$  où :**

**$y_{ij}$**  est le taux de médicament mesuré au temps  $i$  chez l'individu  $j$ .

**$f_{ij}$**  est le modèle pharmacocinétique.

**$P_j$**  désigne le vecteur des paramètres de ce modèle pour l'individu  $j$  (clairance, volume de distribution...).

**$e_{ij}$**  est l'écart entre la valeur mesurée et la valeur prédite par le modèle.

Les posologies et les voies d'administration variant d'un patient à l'autre, la forme des fonctions  $f_{ij}$  sera également variable. Les paramètres  $P_j$  ne sont pas considérés comme des valeurs fixes, mais comme des variables aléatoires, dont on cherche à estimer la moyenne et les variance-covariances, qui quantifient la variabilité interindividuelle.

Il est possible d'étudier au sein de ce modèle l'influence sur les paramètres pharmacocinétiques de covariances telles que l'âge, le poids, la fonction rénale,... en emboîtant dans le modèle structural défini plus haut des modèles de la forme :

**$P_j = F(z_j)$  :** où  $z_j$  est le vecteur des covariances de l'individu  $j$

Par exemple : pour le volume de distribution,  $V_j = k_1 \times \text{Poids}$

pour la clairance :  $Cl_j = k_2 \times \text{Clairance de la créatinine}$

$k_1$  et  $k_2$  étant des paramètres de proportionnalité à estimer.

Cette procédure dite "paramétrique" est celle qui est employée dans la méthode NONMEM (Non Linear Mixed Effects Model)

Les calculs formels de nombre de patients sont difficiles en pharmacocinétique de population et ce type d'étude est par nature exploratoire. La chance de mettre en évidence une relation entre un paramètre pharmacocinétique et une co-variable dépend de la force de l'association et de l'étendue des valeurs de cette co-variable dans le groupe étudié. Même si un calcul d'effectif formel ne peut pas être effectué, les études pharmacocinétiques de population menées en pédiatrie et ayant permis d'identifier des co-variables ont en général inclus entre 50 et 150 patients.

Le nombre total d'enfants prévus dans l'étude est de :

60 dans l'étude kétamine IV pour 120 prélèvements

60 dans l'étude kétamine *per os* pour 120 prélèvements

## 9.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Les analyses statistiques seront réalisées par le département de pharmacologie de l'Hôpital R.Debré (Pr Jacqz-Aigrain).

### ***Evaluation pharmacocinétique et relation concentration/effet***

NONMEM est une méthode paramétrique d'estimation des caractéristiques de population en pharmacocinétique. Cette méthode ajuste simultanément les données obtenues chez tous les individus inclus dans l'étude, pour une molécule donnée, et estime les paramètres pharmacocinétiques moyens, leur variance liées aux variations interindividuelles et la variance résiduelle. L'effet de covariances discrètes ou continues sur les paramètres pharmacocinétiques peut être secondairement testé par l'intermédiaire de modèles statistiques dit de second niveau, basés sur des équations mathématiques liant les paramètres et les covariances.

Cette méthode sera utilisée pour l'analyse des données de concentrations de la kétamine, pour les deux formes d'administration avec des paramètres de disposition et d'élimination commun et un modèle spécifique d'absorption pour la forme orale.

L'informatisation des données permettant l'analyse sera réalisée par l'attaché de recherche clinique du CIC. Une analyse intermédiaire des résultats par bras de traitement sera réalisée, soit au bout de 30 patients inclus.

#### ***Les logiciels utilisés et disponibles***

- Excel et Access : base de données
- NONMEM
- les logiciels habituels de traitement de texte.

## **10. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE**

### **10.1. CONSEIL SCIENTIFIQUE**

#### 10.1.1. RYTHME DES REUNIONS

Le Conseil Scientifique de la recherche se réunit 1 à 2 fois par an.

#### 10.1.2. ROLE

- Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande de l'investigateur coordonnateur concernant la bonne marche de la recherche et le respect du protocole.
- Il vérifie le respect de l'éthique.
- Il s'informe auprès du Centre de Méthodologie et de Gestion des données et du centre investigateur coordonnateur de la recherche de l'état d'avancement de la recherche, des problèmes éventuels et des résultats disponibles.
- Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de la recherche, notamment :
  - les mesures permettant de faciliter le recrutement dans la recherche,
  - les amendements au protocole avant leur présentation au CPP et à l'autorité de santé compétente,
  - les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à la recherche,
  - les mesures qui assurent aux personnes participant à la recherche la meilleure sécurité (dont modification des documents d'information et de recueil de consentement),
  - la discussion des résultats et la stratégie de publication de ces résultats.
- Le cas échéant, il approuve la constitution et la composition du Comité Indépendant qui est proposée par l'investigateur coordonnateur au cours de ses premières réunions.

Le Conseil Scientifique peut proposer de prolonger ou d'interrompre la recherche en cas de rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, de violations majeures du protocole ou bien pour des raisons médicales et/ou administratives. Il précise les modalités éventuelles du suivi prolongé des participants inclus dans la recherche.

- A l'issue de la réunion, le président du Conseil Scientifique doit informer le promoteur des décisions arrêtées. Les décisions concernant une modification majeure ou une modification de budget doivent être approuvées par le promoteur.

## **10.2. COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE**

### **10.2.1. RYTHME DES REUNIONS**

Le Comité Indépendant se réunit une fois pendant la durée de l'étude.

### **10.2.2. ROLE**

Ce comité a un rôle consultatif pour conseiller l'investigateur coordonnateur et le Conseil Scientifique. Il donne un avis général sur la marche de la recherche. Il peut aider à prendre en cours de recherche les décisions difficiles pour lesquelles un jugement indépendant est souhaitable. Il peut donner un avis dans les circonstances suivantes :

- avis sur un arrêt prématuré de la recherche (pour toxicité ou parce que la recherche n'est plus réalisable, ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés) ;
- avis sur des modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de la recherche, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles ;
- analyse intermédiaire : interprétation des résultats de l'analyse, demande d'analyses ou de données complémentaires de la recherche.

L'avis du Comité Indépendant est transmis par écrit au promoteur et au Conseil Scientifique.

# **11. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES**

## **11.1. ACCES AUX DONNEES**

L'acceptation de la participation au protocole implique que les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

## **11.2. DONNEES SOURCES**

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche biomédicale et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

Le dossier médical et les originaux de résultat d'examen biologique seront considérés comme étant les dossiers sources.

## **11.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES**

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tout autre intervenant spécialisé) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Chaque patient se verra attribuer un code confidentiel d'identification, composé d'un numéro de patient (3 chiffres).

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

## **12. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE**

### **12.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation papier ou électronique et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données doivent être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données seront recueillies sur un cahier d'observation papier.

Ces données sont :

Données néonatales et examen clinique de l'enfant :

Malformations congénitales, RCIU, pathologies néonatales

Mode de délivrance

Age gestationnel,

Poids, taille de naissance et au moment de la pause

FR, FC, PA, TA, SatO2 lors du geste

Traitements reçus les 24 heures encadrant les dosages de kétamine et norkétamine

Résultats des dosages de kétamine et norkétamine

NIPE lors du geste (recueil informatique)

DAN

Bilans biologiques autres si disponibles avant le geste: Fonction rénale et Fonction hépatique

Evénements indésirables

Effets indésirables graves (EIG)

Effets indésirables durant la procédure de l'étude

### **12.2. CONTROLE QUALITE**

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, et conformément au plan de monitoring, les éléments suivants seront revus :

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : complétude, exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc...),
- gestion des produits éventuels.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

### **12.3. GESTION DES DONNEES**

#### **12.3.1. MODALITES DE SAISIE**

Les données sont saisies en double saisie. La première saisie est réalisée sous EpiData, la validation est effectuée par un logiciel nommé DBS via un opérateur différent. Elle est réalisée par l'atelier de dactylo-codage de l'Université de Bordeaux.

#### **12.3.2. TRANSFERT DE DONNEES**

Les données seront transférées du service néonatalogie au Centre de Méthodologie et de Gestion des données par un canal FTP sécurisé. Les transferts seront réalisés tous les mois. Les données seront transmises sur fichier Excel (\*.xls), avec un onglet par table et un fichier complet pour l'ensemble des participants. Les contrôles seront appliqués comme défini dans le plan de data management.

#### **12.3.3. CONTROLE QUALITE DES DONNEES**

Les données sont validées conformément au plan de data management défini conjointement entre l'investigateur coordinateur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (méthodologiste, data manager et statisticien). Les logiciels utilisés sont : ACCESS<sup>®</sup> et SAS<sup>®</sup>.

#### **12.3.4. GEL DE BASE**

Le processus de gel/dégel des données est réalisé conformément à la procédure mise en place dans le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (gel des données brutes au format XML et sous forme de tables SAS). L'ensemble des données est sauvegardé chaque soir, avec conservation pendant 4 semaines, puis archivé mensuellement sur bande ».

### **12.4. AUDIT ET INSPECTION**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données.

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

## **13. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1<sup>er</sup> mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site ).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Le CHU de Bordeaux, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de Gerling-Biomedicine conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Bordeaux a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

La collection d'échantillons biologiques réalisée dans le cadre de cette recherche sera déclarée à l'ANSM en même temps que la demande d'autorisation de la recherche. Après la recherche, la conservation de la collection d'échantillons biologiques sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'Agence Régionale de Santé (et soumise au CPP pour avis si changement de finalité de recherche).

#### MODIFICATIONS AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés, avant soumission au CPP et à l'ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion du CS et/ou du CIS.

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

## **14. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE**

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et à la réglementation en vigueur :

***- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche***

- Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage. Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

## **15. RAPPORT FINAL**

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra à l'ANSM et au CPP les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

## **16. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

### **16.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES**

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par USMR et le CIC pédiatrique. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

L'investigateur principal s'engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (The Uniform Requirements for Manuscripts de l'ICMJE, avril 2010).

### **16.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS**

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

### **16.3. CESSION DES DONNEES**

Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

## CONCLUSION

Le nouveau-né prématuré est apte sur le plan anatomique à traiter l'influx nociceptif mais il est difficile d'accéder à sa « sensation » douloureuse du fait de l'impossibilité de communication verbale. Les études récentes semblent révéler un retentissement sur le comportement ultérieur de l'enfant et incitent à une reconnaissance, une évaluation et une prise en charge adaptée de la douleur chez les nouveau-nés dès leur venue au monde. Dans l'étude EPIPPAIN 1 (23), 79% des gestes douloureux recensés dans les services de néonatalogie ont été réalisés sans analgésie spécifique pour le geste. Aujourd'hui, même si l'analgésie est davantage utilisée, elle reste insuffisante pour de nombreuses procédures.

La pose de cathéters épicutanéocaves est un geste invasif. La douleur engendrée nous semblait mésestimée. Nous avons montré que l'analgésie n'était pas suffisante dans les conditions habituelles de pose puisque les nouveau-nés prématurés restaient douloureux pendant plus d'un tiers du temps de la pose. Dans notre étude, l'analgésie par glucose 30% et succion non nutritive était en effet insuffisante. Les séquences de solutions sucrées ne sont pas toujours administrées au bon moment et le maintien forcé du membre est un événement particulièrement douloureux qu'il faudra cibler lors des prochains protocoles d'analgésie. Il conviendrait probablement de pallier à ce manque d'analgésie et couvrir toute la durée du geste par d'autres moyens, probablement pharmacologiques.

Le moniteur NIPE a été élaboré pour permettre l'évaluation objective de la composante parasympathique des nouveau-nés, du grand prématuré jusqu'à l'âge de 2 ans, à partir du moniteur cardiorespiratoire. C'est un outil de mesure continu et non-invasif. Dans notre étude, les indices NIPEi et les scores DAN étaient bien corrélés. Le NIPEi permet de détecter la douleur lors d'un geste bref invasif et d'adapter l'analgésie médicamenteuse.

Bien qu'un nombre important de traitements médicamenteux à visée analgésique soit actuellement disponible, beaucoup d'entre eux n'ont pas l'AMM chez les nouveau-nés. La plupart des traitements utilisés sont encore insuffisamment étudiés en particulier chez le nouveau-né prématuré. Les posologies utilisées sont souvent extrapolées des connaissances chez l'enfant et peu de traitements sont validés. La kétamine est utilisée dans quelques centres pour l'intubation des nouveau-nés en salle de naissance et en prévention de certains gestes invasifs en réanimation néonatale. La voie IV est la plus utilisée en néonatalogie. La voie orale moins connue s'avère intéressante par la production de norkétamine et sa durée d'action plus longue. L'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique vise à préciser les doses de kétamine orale à visée antalgique. Le protocole sera déposé lors de l'appel d'offres interne en avril 2016. Cette étude permettrait d'augmenter l'arsenal thérapeutique en néonatalogie avec un mode d'administration ne nécessitant pas d'accès veineux.

Grâce aux résultats de ces travaux préalables, une étude randomisée sera alors possible. Nous souhaiterions réaliser un essai comparatif d'efficacité thérapeutique prospective, monocentrique au CHU de Bordeaux, randomisé en deux groupes parallèles. L'objectif sera d'étudier l'effet antalgique de la kétamine *per os* associée à l'administration de solution sucrée versus le protocole habituel succion non nutritive et solution sucrée seules pour la pose des KTPC chez les nouveau-nés prématurés

L'effet antalgique de la kétamine sera mesuré en comparant la douleur mesurée par l'indice NIPE associée à l'échelle DAN dans deux populations d'enfants recevant soit une analgésie par saccharose et succion non nutritive seules soit recevant la kétamine orale en plus du protocole habituel. La répartition des enfants dans les 2 groupes se fera par tirage au sort. Le critère principal sera l'analgésie. Grâce à l'étude présentée dans la partie deux, nous connaissons le niveau de douleur induite dans les conditions actuelles de pose. Le nombre de

sujets nécessaires sera calculé avec un objectif de réduction du temps où les enfants sont douloureux (indices NIPE < 50 et scores DAN <3) de 10%. Le NIPEi , corrélé au DAN, sera utile ici comme critère d'évaluation. Il est continu, subjectif et c'est une valeur numérique, ce qui facilitera la comparaison statistique entre les deux protocoles. Les critères d'inclusion et d'exclusion seront les mêmes que pour l'étude d'évaluation des pratiques professionnelles et l'étude se déroulera en intention de traiter. Les données NIPE seront exportées et analysées. Le schéma d'administration (la dose en mg/kg, le timing d'administration, le nombre de doses) de la kétamine sera défini en fonction des résultats de l'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique.

En conclusion, après avoir émis l'hypothèse que certains gestes pouvaient être douloureux et leurs prises en charges inadaptées, nous avons élaboré une série d'études pour le confirmer et mieux connaître certains médicaments dans le but de nous aider à améliorer la prise en charge de ces nouveau-nés les plus fragiles afin d'en diminuer la morbidité au maximum.

# ANNEXE 1 : Fiche protocole

Etude avec l'index NIPE (*Newborn Infant Parasympathetic Evaluation*) et l'échelle DAN de la douleur induite par la pose du KTPC chez les nouveau-nés prématurés bénéficiant d'une analgésie par saccharose et succion non nutritive.

**Période de l'étude :** Août à décembre 2015

**Méthode :** 2 personnes sont nécessaires : 1 pour le recueil et la cotation, et 1 opérateur

## 1) Vérifier :

- Critères d'inclusion et exclusion remplis : Nouveau-nés prématurés < 37 SA et nécessitant la pose de KTPC, en ventilation spontanée (RS, lunettes ou CPAP), sans pathologies métaboliques congénitales et en l'absence d'analgésie autre que le protocole succion/saccharose reçue dans les 6 heures précédentes.
- Pas d'alimentation sur sonde en cours
- A distance d'au moins 1 h de tout soin douloureux ou potentiellement désagréable

**Brancher le moniteur NIPE 30 minutes avant le geste, vérifier qu'il fonctionne bien. Mettre nouveau patient-début sur moniteur.**

**Scotcher le cache violet** (qui se trouve dans la boîte) sur le moniteur

**ATTENTION :** Prendre le bon raccord, celui correspondant au moniteur de votre service

## 2) Pose du KTPC :

**3 piqûres par l'interne au maximum, puis la main doit être passée au senior**

**Protocole de sédation à utiliser** par glucose 30% et succion non nutritive

|                    |              |
|--------------------|--------------|
| ≤ 1 000 g          | G30 % 0,1 mL |
| De 1 000 à 1 500 g | G30 % 0,2 mL |
| De 1 500 à 2 000 g | G30% 0,3 mL  |
| ≥ 2 000 g          | G30% 0,4 mL  |

A administrer **2 minutes** avant le début du geste  
A renouveler au **maximum de 6 fois** pendant le geste.

L'administration de G30% ne sera pas renouvelée en cas de bradycardie, désaturation, ou fausses routes

## 3) Déroulement de l'étude / Recueil

- AVANT le début du geste : Cotation DAN, FC, FR, SatO2, PA
- T0 = Champ stérile posé, heure à **noter** (= **heure du moniteur NIPE**)
- PENDANT le geste : Cotation du DAN, constantes, événements
- FIN de l'enregistrement = 5 minutes après le pansement fait
- Mettre **fin d'enregistrement** sur le moniteur NIPE

**Evénements à noter avec l'heure du moniteur NIPE :**

- Saccharose
- Garrot
- Piqûres
- Rx thoracique
- Massage du membre
- Mouvement forcé, position inconfortable, tenue du membre ferme
- Pansement

**DAN à faire EN AVEUGLE :**

- T-5 MIN puis toutes les 5 minutes et à chaque événement
- Fin (pansement fait)

*NB : Les valeurs du NIPE (moyenné et instantané) seront recueillies a posteriori avec les données extraites du moniteur. D'où l'importance de noter les différents événements et l'heure correspondante sur le moniteur NIPE*

## 6) Remplir le questionnaire

## ANNEXE 2

### QUESTIONNAIRE

Etude sur l'évaluation de la douleur par le NIPE et le DAN lors de la pose des KTPC chez les nouveau-nés prématurés.

Etiquette du patient :

#### 1) GENERALITES

Terme et poids de Naissance:

Cause de la Prématurité:

APGAR:

Terme et Poids au moment de la pose:

Mode de Ventilation/support:

Geste douloureux réalisé au préalable (KT, intubation..): OUI / NON

Si oui lesquels et quand (date +/- heure)

Sédation-Analgésie au préalable : OUI / NON si oui laquelle:

Pathologie autre que la prématurité :

Dernière ETF ou IRM + Résultats :

#### 2) DEROULEMENT DU GESTE

Date de la pose:

Durée totale du geste:

Heure de début:

Heure de fin:

Internes: OUI / NON

Si oui nombre de piqûre:

Garrot et type (compresses, élastique): OUI / NON

Appréciation globale (0 = confort à 5= inconfort) du confort de l'enfant:  
et du geste :

Difficultés rencontrées liées au geste et au confort de l'enfant:

Senior: OUI / NON

Si oui nombre de piqûre:

Garrot et type: OUI / NON

Appréciation globale (0 = confort à 5= inconfort) du confort de l'enfant:  
et du geste:

Difficultés rencontrées liées au geste et au confort de l'enfant:

Nombre de séquences saccharose/succions non nutritive:

Présence des parents: OUI / NON

Remarques/ Problèmes éventuels lors des manip et du recueil:

Ros Barbara  
06.83.35.80.49

# LEXIQUE

|                     |  |
|---------------------|--|
| AMM :               | Autorisation de Mise sur le Marché               |
| ANSM :              | Agence Nationale de sécurité des Médicaments     |
| ASC (AUC) :         | Aire Sous la Courbe                              |
| ASR :               | Arythmie sinusale respiratoire                   |
| CMAX :              | Concentration Maximale                           |
| CMG :               | Centre de Méthodologie et de Gestion des données |
| CPAP :              | Continuous Positive Airway Pressure              |
| CPP :               | Comité de Protection des Personnes               |
| (Echelle) DAN:      | (Echelle de la) Douleur Aigue du Nouveau-né      |
| EI :                | Événement indésirable                            |
| EIG :               | Événement indésirable Grave                      |
| ETF :               | Echographie transfontanellaire                   |
| FC :                | Fréquence Cardiaque                              |
| FR :                | Fréquence Respiratoire                           |
| HTA :               | Hypertension artérielle                          |
| IV :                | Intraveineux                                     |
| KTPC :              | Cathéter épicutanéocave                          |
| KTVO :              | Cathéter Veineux Ombilical                       |
| NIPE :              | Newborn Infant Parasympathetic Evaluation        |
| NIPEm :             | NIPE moyenné                                     |
| NIPEi :             | NIPE instantané                                  |
| NONMEM :            | Non Linear Mixed Effects Model                   |
| PK-PD :             | Pharmacocinétique/Pharmacodynamique              |
| PKPOP :             | Pharmacocinétique de population                  |
| RAS :               | Rapport Annuel de Sécurité                       |
| SA :                | Semaines d'Aménorrhées                           |
| SatO <sub>2</sub> : | Saturation en Oxygène                            |
| SNA :               | Système nerveux autonome                         |
| SNN :               | Succion non nutritive                            |
| TA :                | Tension Artérielle                               |
| VFC :               | Variabilité de la fréquence cardiaque            |
| VVP :               | Voie veineuse périphérique                       |

# BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* 2014;14:97.
2. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar;169(3):230–8.
3. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet Lond Engl.* 1987 Jan 31;1(8527):243–8.
4. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain.* 1996 Sep;67(1):3–6; discussion 209–11.
5. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med.* 1987 Nov 19;317(21):1321–9.
6. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jul;6(7):507–20.
7. Fitzgerald M, Millard C, MacIntosh N. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet Lond Engl.* 1988 Feb 6;1(8580):292.
8. Falcon M, Guendellman D, Stolberg A, Frenk H, Urca G. Development of thermal nociception in rats. *Pain.* 1996 Sep;67(1):203–8.
9. Holmberg H, Schouenborg J. Postnatal development of the nociceptive withdrawal reflexes in the rat: a behavioural and electromyographic study. *J Physiol.* 1996 May 15;493 ( Pt 1):239–52.
10. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain.* 1994 Jan;56(1):95–101.
11. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain.* 1989 Oct;39(1):31–6.
12. Slater R, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M. Cortical pain responses in the infant brain. *Pain.* 2006 Aug;123(3):332; author reply 332–4.
13. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet Lond Engl.* 1997 Mar 1;349(9052):599–603.
14. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA.* 2002 Aug 21;288(7):857–61.
15. Taylor A, Fisk NM, Glover V. Mode of delivery and subsequent stress response. *Lancet Lond Engl.* 2000 Jan 8;355(9198):120.
16. Gunnar MR, Hertzgaard L, Larson M, Rigatuso J. Cortisol and behavioral responses to repeated stressors in the human newborn. *Dev Psychobiol.* 1991 Nov;24(7):487–505.
17. Peters JWB, Schouw R, Anand KJS, van Dijk M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain.* 2005 Apr;114(3):444–54.
18. Schwaller F, Fitzgerald M. The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):344–52.

19. Anand KJ, Coskun V, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav.* 1999 Jun;66(4):627–37.
20. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie J. Children's judgements about pain at age 8-10 years: do extremely low birthweight (< or = 1000 g) children differ from full birthweight peers? *J Child Psychol Psychiatry.* 1998 May;39(4):587–94.
21. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012 Mar;71(3):385–96.
22. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, Zohsel K, Demirakça S, Flor H, et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain.* 2010 Aug;150(2):257–67.
23. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA.* 2008 Jul 2;300(1):60–70.
24. Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain Lond Engl.* 2015 Jul 29.
25. Debillon T, Sgaggero B, Zupan V, Tres F, Magny JF, Bouguin MA, et al. [Pain symptomatology in premature infants]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 1994 Dec;1(12):1085–92.
26. Stevens BJ, Johnston CC. Physiological responses of premature infants to a painful stimulus. *Nurs Res.* 1994 Aug;43(4):226–31.
27. McIntosh N, Van Veen L, Brameyer H. The pain of heel prick and its measurement in preterm infants. *Pain.* 1993 Jan;52(1):71–4.
28. Lindh V, Wiklund U, Håkansson S. Heel lancing in term new-born infants: an evaluation of pain by frequency domain analysis of heart rate variability. *Pain.* 1999 Mar;80(1-2):143–8.
29. Lilley CM, Craig KD, Grunau RE. The expression of pain in infants and toddlers: developmental changes in facial action. *Pain.* 1997 Aug;72(1-2):161–70.
30. Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain.* 1987 Mar;28(3):395–410.
31. Johnston CC, Sherrard A, Stevens B, Franck L, Stremmler R, Jack A. Do cry features reflect pain intensity in preterm neonates? A preliminary study. *Biol Neonate.* 1999 Aug;76(2):120–4.
32. Grunau RE, Holsti L, Whitfield MF, Ling E. Are twitches, startles, and body movements pain indicators in extremely low birth weight infants? *Clin J Pain.* 2000 Mar;16(1):37–45.
33. Johnston CC, Stevens B, Craig KD, Grunau RV. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two- and four-month-old infants. *Pain.* 1993 Feb;52(2):201–8.
34. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics.* 1996 Nov;98(5):925–30.
35. Anand KJS. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):605–7.
36. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 1997 Jul;4(7):623–8.
37. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain.* 1996 Mar;12(1):13–22.
38. Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain.* 1999 Dec;15(4):297–303.

39. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*. 1998 Jun;76(3):277–86.
40. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw NN*. 1993 Sep;12(6):59–66.
41. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Jul;85(1):F36–41.
42. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*. 1992 Feb;17(1):95–109.
43. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT “behavior” scale. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005 Jan;6(1):58–63.
44. Spasojevic S, Bregun-Doronjski A. A simultaneous comparison of four neonatal pain scales in clinical settings. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2011 Apr;24(4):590–4.
45. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*. 2006 May;122(1-2):109–17.
46. Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med*. 2008 Jun 24;5(6):e129.
47. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985 Jan;248(1 Pt 2):H151–3.
48. Martinmäki K, Rusko H, Kooistra L, Kettunen J, Saalasti S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Feb;290(2):H640–7.
49. Demaree HA, Robinson JL, Everhart DE, Schmeichel BJ. Resting RSA is associated with natural and self-regulated responses to negative emotional stimuli. *Brain Cogn*. 2004 Oct;56(1):14–23.
50. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol*. 2008 Feb;77(2):174–82.
51. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2009;2009:1840–3.
52. Oberlander TF, Grunau RE, Pitfield S, Whitfield MF, Saul JP. The developmental character of cardiac autonomic responses to an acute noxious event in 4- and 8-month-old healthy infants. *Pediatr Res*. 1999 Apr;45(4 Pt 1):519–25.
53. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2010;2010:1194–7.
54. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2006;1:4303–6.
55. Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2004;6:3937–40.

56. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, Al Moubarik M, Chazot T, Laloë PA, et al. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth.* 2012 Apr;21(2):146–51.
57. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth.* 2013 Sep;111(3):453–9.
58. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, et al. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *Br J Anaesth.* 2015 Dec;115(6):890–5.
59. Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, Kuissi E, Jeanne M, Rakza T, et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clin J Pain.* 2010 Dec;26(9):777–82.
60. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2011;2011:7747–50.
61. Alexandre C, De Jonckheere J, Rakza T, Mur S, Carette D, Logier R, et al. [Impact of cocooning and maternal voice on the autonomic nervous system activity in the premature newborn infant]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2013 Sep;20(9):963–8.
62. Carbajal R, Gréteau S, Arnaud C, Guedj R. [Pain in neonatology. Non-pharmacological treatment]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2015 Feb;22(2):217–21.
63. Johnston CC, Fernandes AM, Campbell-Yeo M. Pain in neonates is different. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S65–73.
64. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD001069.
65. Johnston CC, Stremler R, Horton L, Friedman A. Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. *Biol Neonate.* 1999 Mar;75(3):160–6.
66. Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ.* 1999 Nov 27;319(7222):1393–7.
67. Modalités d'utilisation des solutions sucrées à visée antalgique chez le nourrisson de moins de 4 mois - *Pediadol* [Internet]. Available from: <http://pediadol.org/Modalites-d-utilisation-du.html>.
68. Shiao SY, Chang YJ, Lannon H, Yarandi H. Meta-analysis of the effects of nonnutritive sucking on heart rate and peripheral oxygenation: research from the past 30 years. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 1997 Mar;20(1):11–24.
69. Gray L, Miller LW, Philipp BL, Blass EM. Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics.* 2002 Apr;109(4):590–3.
70. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y. Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial. *BMJ.* 2003 Jan 4;326(7379):13.
71. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004950.
72. Prasopkittikun T, Tilokkulchai F. Management of pain from heel stick in neonates: an analysis of research conducted in Thailand. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2003 Nov;17(4):304–12.
73. Palmer GM, Atkins M, Anderson BJ, Smith KR, Culnane TJ, McNally CM, et al. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *Br J Anaesth.* 2008 Oct;101(4):523–30.

74. Allegaert K, Naulaers G, Vanhaesebrouck S, Anderson BJ. The paracetamol concentration-effect relation in neonates. *Paediatr Anaesth*. 2013 Jan;23(1):45–50.
75. Veyckemans F, Anderson BJ, Wolf AR, Allegaert K. Intravenous paracetamol dosage in the neonate and small infant. *Br J Anaesth*. 2014 Feb;112(2):380–1.
76. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD011219.
77. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*. 1998 Feb;101(2):E1.
78. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1--Pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth*. 1997;7(1):5–11.
79. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2--Clinical use. *Paediatr Anaesth*. 1997;7(2):93–101.
80. Simons SHP, van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivendoorn HJ, Jongeneel N, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 12;290(18):2419–27.
81. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJS. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1494–500.
82. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural pain in newborn infants: the influence of intensity and development. *Pediatrics*. 1999 Jul;104(1):e13.
83. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2004 May 22;363(9422):1673–82.
84. Vardi A, Salem Y, Padeh S, Paret G, Barzilay Z. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical care. *Crit Care Med*. 2002 Jun;30(6):1231–6.
85. Carbajal R. [Pain in neonates: pharmacological treatment]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2006 Feb;13(2):211–24.
86. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2015 Apr;20(2):112–8.
87. Liossis G, Bardin C, Papageorgiou A. Comparison of risks from percutaneous central venous catheters and peripheral lines in infants of extremely low birth weight: a cohort controlled study of infants < 1000 g. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2003 Mar;13(3):171–4.
88. McCain GC, Ludington-Hoe SM, Swinth JY, Hadeed AJ. Heart rate variability responses of a preterm infant to kangaroo care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN NAACOG*. 2005 Dec;34(6):689–94.
89. Cong X, Ludington-Hoe SM, McCain G, Fu P. Kangaroo Care modifies preterm infant heart rate variability in response to heel stick pain: pilot study. *Early Hum Dev*. 2009 Sep;85(9):561–7.
90. Anderson BJ, Palmer GM. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Jun;19(3):285–92.
91. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine\*. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Mar;41(3):640–9.

92. Reich DL, Silvey G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 1989 Mar;36(2):186–97.
93. Elkomy MH, Drover DR, Hammer GB, Galinkin JL, Ramamoorthy C. Population pharmacokinetics of ketamine in children with heart disease. *Int J Pharm.* 2014 Nov 13;478(1):223–31.
94. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *Br J Anaesth.* 1996 Aug;77(2):203–7.
95. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol.* 2007 Oct;31(5):303–8.
96. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth.* 1981 Aug;53(8):805–10.
97. Brunette KEJ, Anderson BJ, Thomas J, Wiesner L, Herd DW, Schulein S. Exploring the pharmacokinetics of oral ketamine in children undergoing burns procedures. *Paediatr Anaesth.* 2011 Jun;21(6):653–62.
98. Bredlau A-L, McDermott MP, Adams HR, Dworkin RH, Venuto C, Fisher SG, et al. Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. *J Pediatr.* 2013 Jul;163(1):194–200.e1.
99. Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA. Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth.* 1983 Nov;55(11):1107–11.
100. Herd DW, Anderson BJ, Holford NHG. Modeling the norketamine metabolite in children and the implications for analgesia. *Paediatr Anaesth.* 2007 Sep;17(9):831–40.
101. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth.* 1979 Dec;51(12):1167–73.
102. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Oral ketamine. *Anaesthesia.* 1984 Jan;39(1):66–7.
103. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003 Jan;24(1):37–43.
104. Hartvig P, Larsson E, Joachimsson PO. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993 Apr;7(2):148–53.
105. Herd DW, Anderson BJ, Keene NA, Holford NHG. Investigating the pharmacodynamics of ketamine in children. *Paediatr Anaesth.* 2008 Jan;18(1):36–42.
106. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Huttunen P, Fellman V. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jul;85(1):F53–6.
107. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatr.* 2013 Dec;102(12):e534–8.
108. Dallimore D, Herd DW, Short T, Anderson BJ. Dosing ketamine for pediatric procedural sedation in the emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2008 Aug;24(8):529–33.
109. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet Lond Engl.* 2006 Mar 4;367(9512):766–80.
110. Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: Part 2, Review and implications. *Ann Emerg Med.* 1990 Sep;19(9):1033–46.
111. Laborde S, Tandonnet J, Firah N, et al. Utilisation de la kétamine dans la prévention des douleurs induites par les soins en onco-hématologie pédiatrique. Expérience de l'hôpital des enfants de Bordeaux.

112. Green SM, Roback MG, Krauss B, Emergency Department Ketamine Meta-Analysis Study Group. Laryngospasm during emergency department ketamine sedation: a case-control study. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Nov;26(11):798–802.
113. Morray JP, Lynn AM, Stamm SJ, Herndon PS, Kawabori I, Stevenson JG. Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease. *Anesth Analg*. 1984 Oct;63(10):895–9.
114. Hickey PR, Hansen DD, Cramolini GM, Vincent RN, Lang P. Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology*. 1985 Mar;62(3):287–93.
115. Bétrémieux P, Carré P, Pladys P, Roze O, Lefrançois C, Mallédant Y. Doppler ultrasound assessment of the effects of ketamine on neonatal cerebral circulation. *Dev Pharmacol Ther*. 1993;20(1-2):9–13.
116. Anand KJS, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res*. 2007 Sep;62(3):283–90.
117. World Health Organization. WHO expert committee on drug dependence. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2012;(973):1–26.
118. Greenstein ET. Ketamine HCl, a dissociative anesthetic for squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Lab Anim Sci*. 1975 Dec;25(6):774–7.

## **Evaluation de la douleur lors de la pose de cathéters épicutanéocaves chez les nouveau-nés prématurés. Proposition d'une nouvelle stratégie médicamenteuse pour l'analgésie en néonatalogie: la kétamine per os.**

Introduction: La reconnaissance, l'évaluation et la prise en charge de la douleur des nouveau-nés prématurés est indispensable. La pose des cathéters épicutanéocaves (KTPC) est un des nombreux gestes invasifs pratiqués en néonatalogie. Notre objectif est d'améliorer la prise en charge de la douleur lors de ce geste. Méthodes: Nous avons mené une évaluation des pratiques professionnelles d'août à décembre 2015 au CHU de Bordeaux pour mesurer la douleur lors de la pose des KTPC par une analyse multiparamétrique utilisant une échelle d'hétéro-évaluation et une analyse de l'activité parasympathique par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (indice NIPE; douleur si indice < 50). L'analgésie habituelle du service était réalisée par administrations de G30% et succion non nutritive. Une tierce personne cotait le DAN en aveugle du NIPE et relevait les différents événements de la pose. Résultats: 35 nouveau-nés prématurés inclus, avec un terme médian de 31,8 SA et un poids médian de 1155 g. Les NIPE étaient < 50 pendant 37% du temps de la pose. Les NIPE minimum et DAN maximum étaient respectivement de 35 et 5,2. Le maintien forcé du membre était l'événement le plus douloureux (NIPE= 45, DAN = 4). Les DAN et NIPEi étaient bien corrélés, avec une aire sous la courbe ROC à 0,92. Conclusion: L'analgésie par G30% et succion non nutritive paraît insuffisante pour la pose de KTPC. Il faut pallier à ce manque d'analgésie par d'autres moyens, probablement pharmacologiques. La kétamine orale pourrait être intéressante, mais sa pharmacocinétique reste inconnue chez les nouveau-nés prématurés. Nous projetons une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la kétamine intraveineuse et orale chez les nouveau-nés prématurés afin de mieux définir les modalités d'administration. Ensuite, une étude randomisée pourrait comparer la kétamine orale au protocole actuel d'analgésie.

Introduction: The recognition, assessment and appropriate management of pain in premature newborns is essential. Installing epicutaneous catheters is one of many invasive procedures performed in neonatology. Methods: Evaluation of professional practices from August to December 2015 at the Bordeaux University Hospital. Main objective: Assess pain induced by laying catheters among premature infants, using the DAN scale and NIPE monitor. The NIPE evaluates parasympathetic activity analyzing the variability of heart rate. A newborn would be painful for instant NIPE (NIPEi) < 50. A third person quoted blindly the DAN and NIPE fell at the different events of the pose. The usual analgesia was conducted by G30% and non-nutritive sucking. Secondary objectives: comparison NIPEi / DAN, identification of the most painful events. Results: 35 premature infants included, with a median term of 31.8 SA and a median weight of 1155 g. The NIPEi were < 50, 37% of the time of installation. NIPEi minimum and maximum DAN were 35 and 5.2 respectively. Forced maintaining member was the most painful event (NIPEi 45, DAN 4). DAN and NIPEi were well correlated with an area under the ROC curve at 0.92. Conclusion: Analgesia using G30% and non-nutritive sucking appears insufficient while installing epicutaneous catheters. We must overcome this lack of analgesia by other means, probably pharmacological. Oral ketamine may be interesting, but its pharmacokinetics remains unknown among preterm infants. We imagine pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of intravenous and oral ketamine in preterm infants to define the terms of administration. Then a randomized study could compare the oral ketamine analgesia to the current protocol.

### **MOTS CLEFS**

- |                             |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| 1 Douleur                   | 5 Echelle DAN       |
| 2 Nouveau-nés prématurés    | 6 Kétamine          |
| 3 Cathéters épicutanéocaves | 7 Analgésie         |
| 4 Indice NIPE               | 8 Solutions sucrées |