



**HAL**  
open science

# Étude de tolérance d'une prémédication par Dexmedetomidine lors de la pose de cathéter épicutanéo-cave chez des nouveau-nés prématurés

Maud Sordet

► **To cite this version:**

Maud Sordet. Étude de tolérance d'une prémédication par Dexmedetomidine lors de la pose de cathéter épicutanéo-cave chez des nouveau-nés prématurés. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01567070

**HAL Id: dumas-01567070**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01567070>**

Submitted on 21 Jul 2017

**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 Médicales

Année 2017

Thèse N° 3046

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 02/06/2017

par SORDET Maud Eliane Annie née le 25/07/1989 à Dijon

Titre de la thèse

**ETUDE DE TOLERANCE D'UNE PREMEDIATION PAR DEXMEDETOMIDINE LORS DE LA POSE DE  
CATHETER EPICUTANEO-CAVE CHEZ DES NOUVEAU-NES PREMATURES.**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur NOLENT Paul

Jury

Madame le Professeur NOUETTE-GAULAIN Karine, Présidente

Monsieur le Professeur LAUDENBACH Vincent

Monsieur le Professeur HARAMBAT Jérôme

Monsieur le Docteur BRISSAUD Olivier

Monsieur le Docteur NOLENT Paul

Monsieur le Docteur TANDONNET Olivier

Université de Bordeaux

U.F.R. des Sciences Médicales

Année 2017

N° 3046

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 02/06/2017

par SORDET Maud Eliane Annie née le 25/07/1989 à Dijon

Titre de la thèse

**ETUDE DE TOLERANCE D'UNE PREMEDICATION PAR DEXMEDETOMIDINE LORS DE LA POSE DE CATHETER EPICUTANEO-CAVE CHEZ DES NOUVEAU-NES PREMATURES.**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur NOLENT Paul

Jury

Madame le Professeur NOUETTE-GAULAIN Karine, Présidente

Monsieur le Professeur LAUDENBACH Vincent

Monsieur le Professeur HARAMBAT Jérôme

Monsieur le Docteur BRISSAUD Olivier

Monsieur le Docteur NOLENT Paul

Monsieur le Docteur TANDONNET Olivier

## PLAN

- I. INTRODUCTION (p.6)
  - A- Physiologie de la douleur (p.7)
    - 1. définition de la douleur
    - 2. anatomie des voies nociceptives
  - B- Douleur et immaturité cérébrale : quels enjeux ? (p.8)
    - 1. Prématurité et voies de la douleur
      - a. Rappels embryologiques
      - b. Particularités du nouveau-né prématuré
    - 2. Effets à court et moyen terme sur les circuits de la douleur, au cours du séjour hospitalier
    - 3. Effets à long terme
      - a. Atteinte de la substance blanche et de la substance grise
      - b. Conséquences sur le développement cérébral
  - C- Evaluation de la douleur du nouveau-né prématuré (p. 13)
    - 1. Etat des lieux
    - 2. Nouvelles techniques
    - 3. ANI et moniteur NIPE®
  - D- Prise en charge de la douleur du nouveau-né prématuré en pratique courante (p.18)
    - 1. Epidémiologie
    - 2. Prise en charge non médicamenteuse
    - 3. Prise en charge médicamenteuse
  - E- Pose des voies centrales chez les nouveau-nés prématurés : contraintes techniques et leur impact direct pour le patient (p.20)
  - F- Mise au point sur la Dexmedetomidine (p. 21)
    - 1. Mécanisme d'action
    - 2. Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique
    - 3. Posologie et administration
    - 4. Tolérance sécurité
    - 5. Indication, efficacité
    - 6. Conclusion
- II. ANALGESIE PAR DEXMEDETOMIDINE LORS DE LA POSE DE CATHETER EPICUTANEO-CAVE
  - A- Introduction (p. 25)
  - B- Matériels et Méthodes (p. 26)
  - C- Résultats (p. 28)
    - 1. Description de la population
    - 2. Evaluation de la tolérance cardio-respiratoire au cours de la procédure
    - 3. Evaluation de la douleur au cours de la procédure
    - 4. Devenir à moyen terme
  - D- Discussion (p. 34)
- III. CONCLUSION (p.36)
- IV. ANNEXES (p. 37)
- V. LEXIQUE (p. 40)
- VI. BIBLIOGRAPHIE (p.41)
- VII. RESUME (p.48)

## I. INTRODUCTION

Les progrès majeurs des dernières décennies ont permis une prise en charge des nouveau-nés prématurés à des termes de plus en plus précoces avec une mortalité de plus en plus faible. Néanmoins ces prises en charge soulèvent des problèmes éthiques et moraux quant à la morbidité potentielle, surtout respiratoire et neuro-développementale, qui grève parfois le pronostic de cette population pédiatrique. Actuellement l'objectif principal des néonatalogues est de limiter les séquelles liées aux soins, notamment les actes invasifs.

Les enfants nés prématurément, notamment avant 35 SA, sont régulièrement exposés à des soins douloureux répétés mais nécessaires durant les premières semaines de leur prise en charge en soins intensifs néonataux (1). La plupart de ces nouveau-nés nécessitent un soutien nutritionnel parentéral sur un cathéter veineux central dans les premières semaines de vie.

Il n'existe pas de recommandation formelle quant à la prise en charge médicamenteuse ou non médicamenteuse de la douleur aiguë néonatale pour les nouveau-nés prématurés en France. Le recours aux solutions sucrées reste très répandu, mais peut s'avérer peu efficace voire difficile d'utilisation chez les enfants nés grands prématurés pour lesquelles la coordination succion-déglutition-respiration n'est pas acquise, avec un risque non anecdotique de fausse route avec malaise. Par ailleurs, les médicaments sédatifs ou analgésiques courants tels que les morphiniques, le midazolam ou la kétamine peuvent être pris en défaut en cas d'analgésie procédurale et ont des effets secondaires hémodynamiques et respiratoires qui en limitent l'utilisation chez ces patients fragiles, d'autant plus lorsqu'ils ne bénéficient plus d'un soutien ventilatoire invasif.

L'évaluation et la prise en charge de la douleur liée aux soins sont une des préoccupations principales des équipes de néonatalogie. Pour l'instant, les échelles d'hétéro-évaluation subjectives restent les outils de référence de l'évaluation de la douleur induite. L'avènement récent de la technologie ANI/NIP $\Sigma$ <sup>®</sup> basée sur l'analyse de la variabilité du signal RR de l'électrocardiogramme (ECG), est une avancée majeure dans l'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né (2) (3). Elle permet une évaluation objective et non invasive de la douleur et est connectée directement aux électrodes ECG déjà mises en place pour monitorer la fréquence cardiaque des patients.

La dexmedetomidine est un agoniste  $\alpha_2$  adrénergique très sélectif ayant des effets sédatifs et analgésiants puissants, approuvé pour la prise en charge pré, per et postopératoire des patients adultes non intubés. Il y a, à présent, plusieurs études et rapports d'expérience concernant cette molécule chez les nouveau-nés prématurés (4) (5) (6) (7). Ceux-ci vont dans le sens de l'efficacité et de la sécurité.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la faisabilité de l'utilisation en pratique courante de la dexmedetomidine lors des poses de cathéters épicutanéocaves en réanimation néonatale chez les nouveau-nés prématurés en ventilation invasive et non invasive, afin de permettre d'optimiser le confort de ces patients durant les premiers jours de leur séjour hospitalier.

## **A- Physiologie de la douleur**

### **1- Définition de la douleur**

La douleur est le principal motif de consultation en médecine générale en France (8) (9) et pourtant il reste difficile d'en comprendre toutes les subtilités. Elle est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes » (selon la définition officielle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur). Toutefois, c'est avant tout un ressenti, exprimé par le patient, et qui n'est pas toujours lié à une lésion, ce qui rend son évaluation difficile. Son analyse est d'autant plus complexe chez le nouveau-né du fait de son impossibilité à verbaliser ses émotions.

Anand et Craig ont proposé en 1996 une autre définition, faisant de la douleur une « qualité inhérente à la vie qui apparaît tôt dans l'ontogénie afin de servir comme un signal d'alarme d'une lésion tissulaire ». La douleur serait plutôt une réaction de défense instinctive permettant de préserver l'intégrité de la personne, et qui s'accompagnerait d'émotions négatives. Partant de ce postulat, la douleur ne se limite pas aux expressions faciales ou aux gesticulations de l'enfant, elle s'intègre dans un ensemble de réactions physiologiques objectivables mais également psychiques que nous ne sommes pas en mesure d'évaluer à l'heure actuelle.

### **2- Anatomie des voies nociceptives**

Chez l'enfant et l'adulte, toute lésion tissulaire induit la libération de substances algogènes stimulant ou abaissant le seuil des chémorécepteurs locorégionaux. L'influx nociceptif est conduit via les fibres du système extra-lemniscal (fibres A $\delta$  et fibres C), jusqu'à un premier relais par le neurone de la corne dorsale postérieure de la moelle épinière puis par le neurone spino-thalamique et enfin le neurone thalamo-cortical avec projection sur les aires sensibles corticales où il est alors analysé (schéma 1). L'objectif est de permettre une réponse adaptée du corps pour limiter l'étendue des dommages corporels et débiter la cicatrisation (10).

Il existe des niveaux de régulation de la douleur au niveau médullaire, thalamique et cortical. Le premier système de régulation, au niveau médullaire, est médié par les afférences primitives non nociceptives des fibres tactiles A  $\alpha$  et  $\beta$  myélinisées du système lemniscal. Il existe un interneurone sécrétant des endorphines entre les fibres myélinisées et les fibres à conduction lente. Le rétrocontrôle se fait par l'intermédiaire de cet interneurone avec une inhibition pré-synaptique au niveau du deuxième neurone : c'est le « *gate control* » ou inhibition segmentaire (schéma 2). Ainsi la stimulation tactile permet de diminuer la stimulation douloureuse : c'est le principe antalgique du massage.

Schéma 1 – Anatomie des voies de la douleur chez l'Homme.

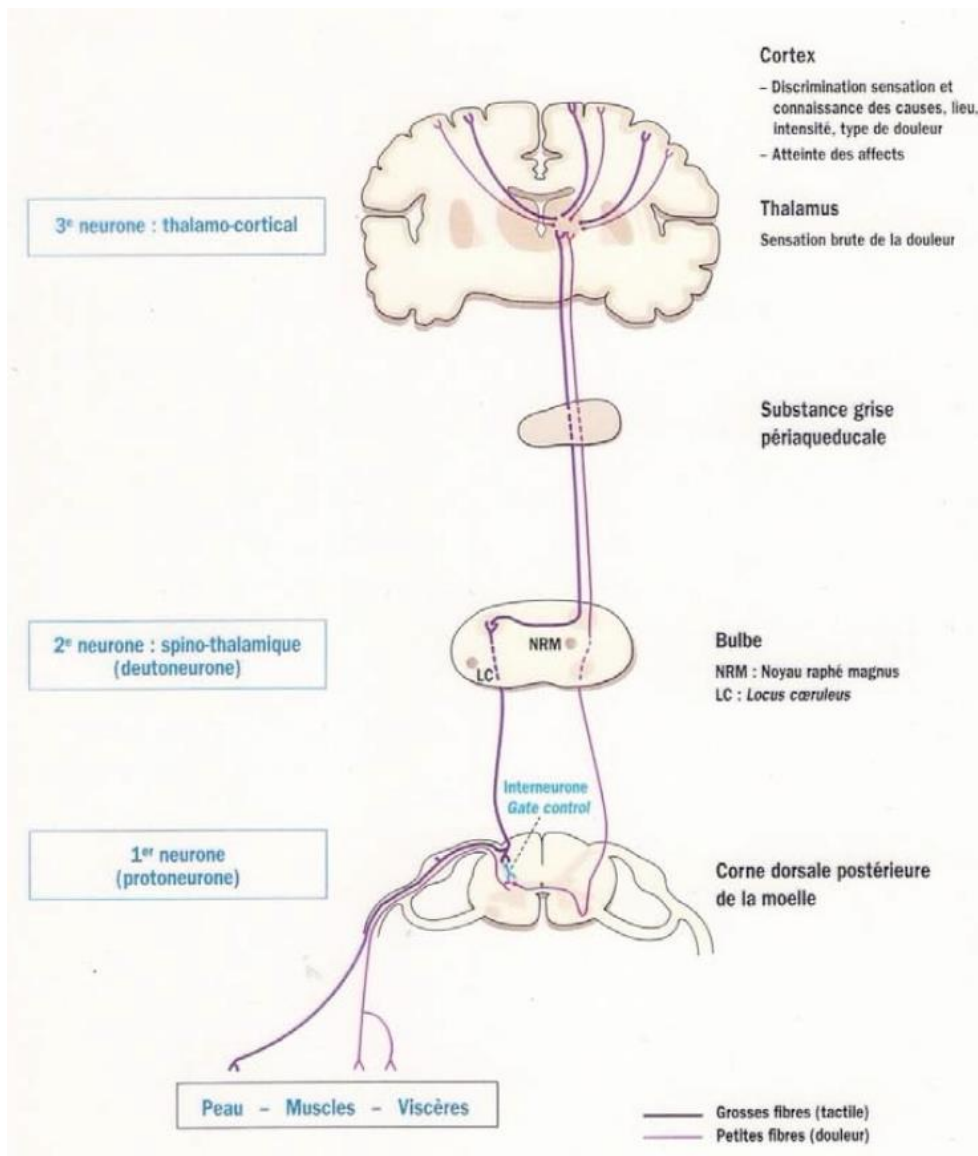
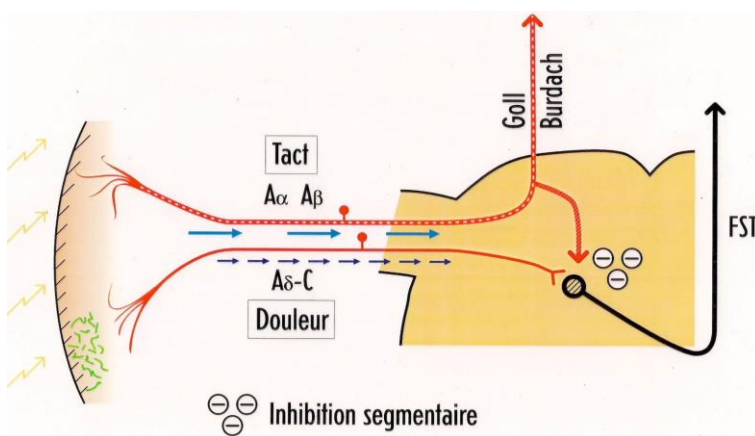


Schéma 2 – Gate control : inhibition segmentaire au niveau médullaire.



FST : faisceau spino-thalamique

Au niveau du tronc cérébral, trois neuromédiateurs principaux interviennent dans la régulation de la douleur : sérotonine, noradrénaline, endorphines. Le système inhibiteur supra-spinal (« descendant ») repose essentiellement sur la stimulation de voies sérotoninergiques descendantes par la fixation sur des récepteurs aux opiacés d'endorphines sécrétées par les structures périaqueducales. Par ailleurs, la noradrénaline, hormone du stress et neurotransmetteur, intervient également dans la modulation de l'influx douloureux : elle est sécrétée par la surrenale lors du stress initial, puis de façon diffuse par le locus coeruleus et les fibres sympathiques noradrénergiques, avec des boucles de rétrocontrôle positif entre ces deux systèmes (axe adrénal-hypothalamo-hypophysaire et locus coeruleus). La fixation de la noradrénaline sur les récepteurs  $\alpha_2$  pré synaptiques permet un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la noradrénaline.

Le thalamus est le centre d'intégration de la douleur : il permet de localiser les influx nociceptifs, de les analyser et de les mémoriser.

La nociception est définie par un déséquilibre en faveur des influx douloureux, soit par excès de stimuli nociceptifs, soit par excès de production de substance algogènes ou encore par défaillance des systèmes de régulation. Ces causes peuvent être intriquées.

## **B- Douleur et immaturité cérébrale : quels enjeux ?**

### **1- Prématurité et voies de la douleur**

#### **a- Rappels embryologiques**

Chez le nouveau-né prématuré, les voies de la douleur et des systèmes de réponse au stress sont développées mais immatures.

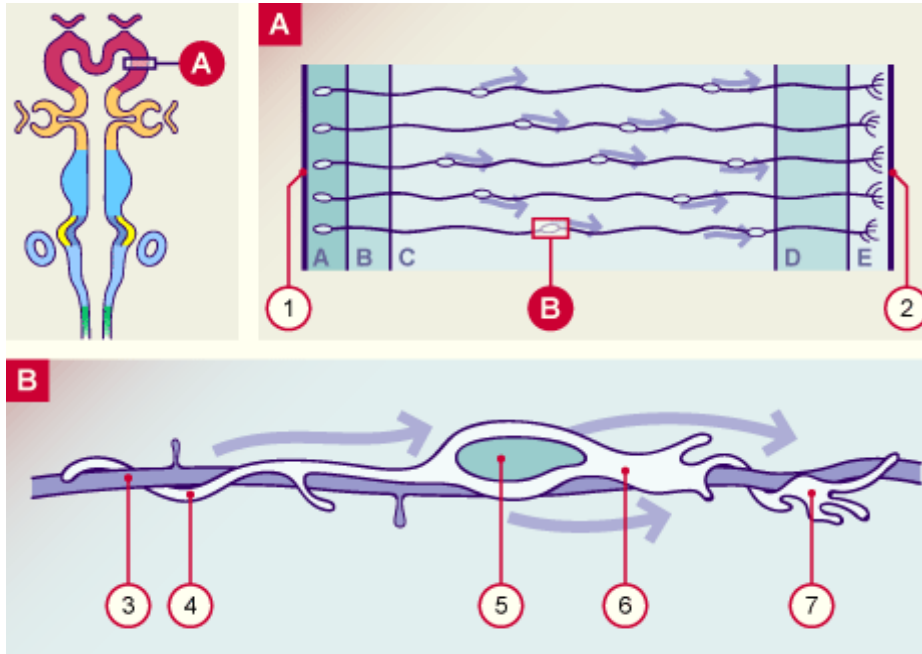
Sur le plan embryologique, deux phénomènes ont lieu de façon concomitante durant la vie embryonnaire : la migration radiaire et la différenciation cellulaire. Elles débutent durant la vie embryonnaire et se poursuivent durant la vie fœtale.

Les neuroblastes migrent de la zone ventriculaire vers une zone intermédiaire (zone du manteau, 5SA). A la sixième semaine, le tube neural est formé de trois zones (ventriculaire, intermédiaire, marginale). Les neurones différenciés migrent ensuite le long de la glie cellulaire (schéma 3). Les neurones issus de la zone subventriculaire vont migrer et former la sous plaque corticale. Les neurones de la sous plaque forment un des premiers circuits corticaux fonctionnels : ils naissent de la substance blanche, reçoivent des influx thalamiques, et se projettent sur la plaque corticale pour former la plaque corticale (18SA).

Durant la période fœtale, la zone ventriculaire devient l'épendyme et la zone intermédiaire donne naissance à la substance blanche corticale (pauvre en corps cellulaires). La sous plaque et la plaque corticale vont former le cortex cérébral (substance grise) (schéma 4). Vers le septième mois, les différents types de néocortex se développent (moteur, sensoriel, associatif) en fonction de la prédominance cellulaire.



Schéma 3 – Migration radiaire.



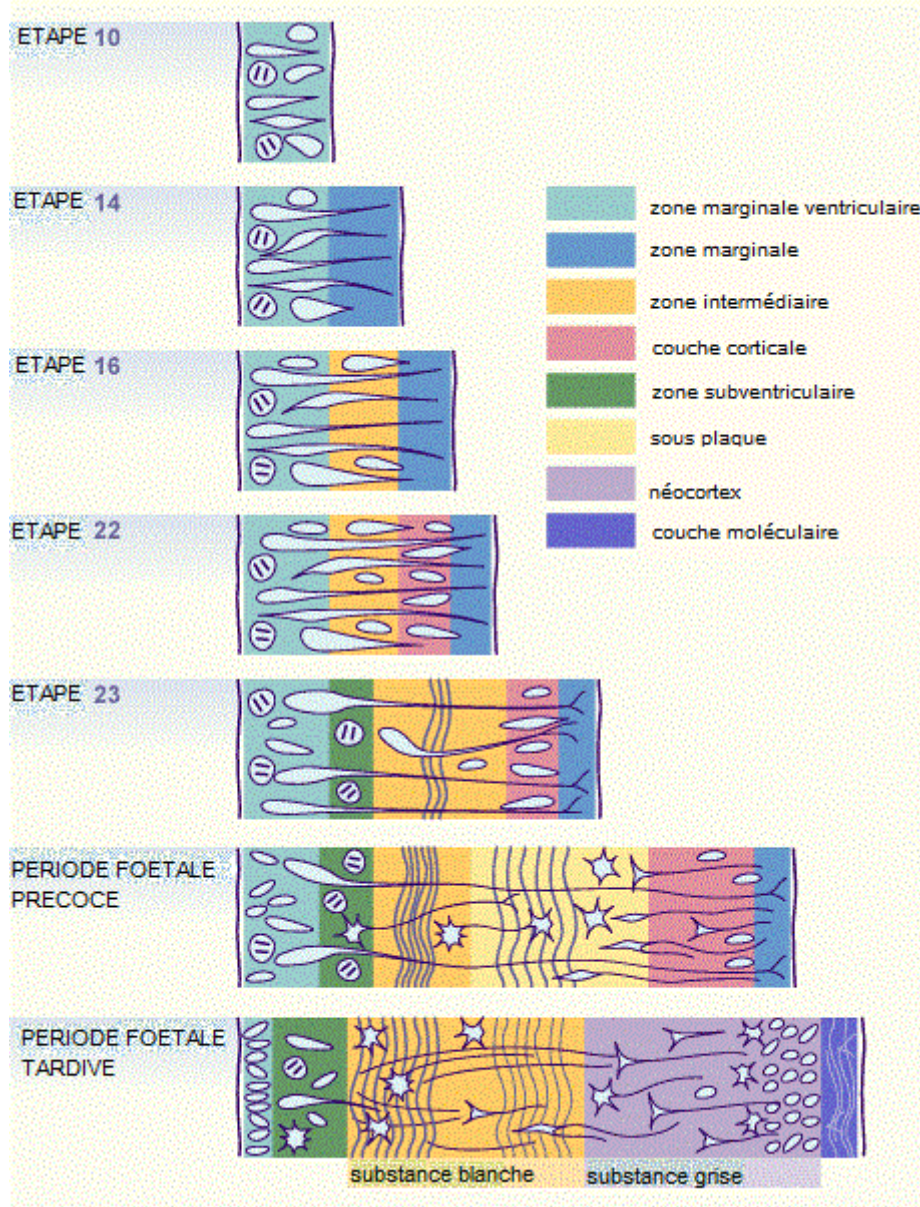
Partie A : Migration radiaire au niveau du télencéphale

- 1- Membrane limitante interne (cavité épendymaire)
- 2- Membrane limitante externe (pie-mère)
- A- Zone ventriculaire
- B- Zone subventriculaire
- C- Zone intermédiaire
- D- Plaque corticale
- E- Zone marginale

Partie B : Neuroblaste en migration sur un prolongement de la glie radiaire

- 3- Prolongement cellulaire spécialisé de la glie radiaire
- 4- Processus postérieur du neurone en migration
- 5- Noyau du neurone en migration
- 6- Neurone en migration
- 7- Processus antérieur du neurone en migration

Schéma 4 – Différenciation cellulaire.



#### b- Particularités du nouveau-né prématuré

Durant l'hospitalisation en néonatalogie des étapes majeures du développement structurel et fonctionnel cérébral ont lieu, notamment pour les prématurés nés avant 28 SA : différenciation des neurones primitifs, alignement, orientation, organisation des neurones corticaux, création des dendrites et des axones, formation de synapses, orientation sélective des processus neuronaux, prolifération et différenciation des cellules gliales. Les cellules vulnérables sont les pré-oligodendrocytes, les neurones sous-corticaux transitoires et les neurones de la sous plaque (première classe de cellules de la substance blanche participant au développement des connexions cortico-thalamiques) (11).

Par ailleurs il existe un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs et les systèmes de transmission de l'influx nociceptif résultant en un excès de nociception. Le système inhibiteur sérotoninergique est très immature. La modulation spinale de la douleur par le *gate control* est incomplète (12). La sécrétion de substance P (substance algogène) commence vers 12 SA dans la corne dorsale de la

moelle, alors que les endorphines sécrétées vers 11 SA ne sont fonctionnelles qu'environ trois mois après la naissance. Par ailleurs, le seuil sensitif nociceptif au toucher est abaissé comparativement aux enfants nés à terme (12), la capacité à localiser et discriminer les stimuli douloureux est diminuée. Fitzgerald *et al* ont montré en 1994 qu'un réflexe de retrait en flexion était obtenu par la stimulation plantaire des nouveau-nés prématurés pour un seuil inférieur à celui des nouveau-nés à terme (13) (14). On note également pour les enfants nés avant 35 SA que des stimulations tactiles répétées induisent une excitabilité des neurones sensitifs de la corne médullaire accrue : phénomène de « sensibilisation » cérébrale aux stimuli douloureux.

De la conjonction d'un système inhibiteur défaillant et de seuils de sensibilité à la douleur abaissés résulte une hypersensibilité à la douleur.

Le cerveau du nouveau-né prématuré est en phase de croissance rapide avec des remaniements apoptotiques, les connections synaptiques se forment, le système de réponse au stress adrénohypothalamo-hypophysaire est en plein développement : tous ces processus peuvent être affectés par les stimulations douloureuses répétées et la réponse nociceptive associée (15).

## **2- Effets à court et moyen terme sur les circuits de la douleur, au cours du séjour hospitalier**

Le phénomène de « sensibilisation » cérébrale aux stimuli douloureux se développe suite à la répétition des stimuli tactiles douloureux. La réponse aux stimuli tactiles est en partie conditionnée par les stimuli des heures précédentes. On comprend alors que l'exposition répétée dans les premières heures de vie à des effractions cutanées liées aux soins accroît ce phénomène de sensibilisation et explique que des stimulations tactiles telles qu'un changement de couche peuvent être interprétées comme des stimuli nociceptifs et induire un inconfort voire une douleur, avec des réactions physiologiques telles que désaturation, tachycardie ou bradycardie.

A moyen terme, on note aussi une modification des réactions à la douleur chez des enfants ayant ressenti des douleurs intenses en période néonatale. Cette mémoire de la douleur peut avoir un impact jusqu'à plusieurs mois après le séjour hospitalier. Dans l'étude de Taddio *et al* chez le nouveau-né à terme, la réalisation itérative de ponctions capillaires au talon durant les premiers jours de vie entraînait une anxiété anticipatoire avec une réponse plus intense à la douleur que chez les enfants contrôle (16).

## **3- Effets à long terme**

### **a. Atteintes de la substance blanche et de la substance grise**

Le modèle habituel de lésion cérébrale chez le prématuré associe un ensemble de lésions multifocales de la substance blanche avec déficits moteurs et cognitifs. Elles sont liées à des anomalies diffuses de la microstructure cérébrale et de la maturation métabolique cérébrale jusqu'au terme et peuvent persister parfois jusqu'à l'âge adulte. Elles peuvent être consécutives à une infection, des épisodes d'hypotension, une inflammation. Néanmoins ces lésions peuvent concerner également la substance grise (corticale, thalamique ou du cervelet) (17) (18) (19). Une étude en IRM a montré une corrélation entre le nombre d'effractions cutanées subies par les nouveau-nés et des anomalies de la substance blanche et de la substance grise en spectroscopie (20).

### **b. Conséquences sur le développement cérébral**

Plusieurs études montrent que l'exposition à un stress environnemental et à des stimulations douloureuses liées aux soins, notamment chez les enfants nés avant 32 SA, peut avoir des

conséquences à long terme sur le développement cérébral, la programmation des systèmes de réponse au stress, la perception de la douleur (21) (22) (23). Ces études suggèrent que l'exposition à la douleur chronique ou à des stimulations douloureuses répétées pourrait engendrer des altérations du développement neuro-comportemental, notamment chez les enfants nés prématurément (24). Il semblerait que des douleurs précoces pourraient avoir des conséquences sur le développement neurologique à long terme notamment chez les enfants de faible poids de naissance (15).

### **C- Evaluation de la douleur du nouveau-né prématuré**

L'évaluation de la douleur est toujours basée sur des échelles d'hétéro-évaluation validées mais subjectives donc sub-optimales. Ces échelles sont surtout basées sur l'analyse du comportement et des expressions faciales des nouveau-nés. Par ailleurs elles nécessitent que les équipes soignantes connaissent ces échelles et soient formées à leur utilisation.

#### **1. Etat des lieux**

Les échelles principalement utilisées dans les unités de soins françaises pour les douleurs aiguës sont le DAN (Douleur Aigüe du Nouveau-né) et de façon plus anecdotique le COMFORT B, utilisé surtout en réanimation néonatale, pour évaluer les douleurs aiguës ou chroniques mais aussi pour dépister un excès de sédation. Le DAN comprend trois items évaluant la réponse faciale (qui reprend plusieurs items de l'échelle NFCS - *Neonatal Facial Coding System*), les mouvements des membres et l'expression vocale de l'enfant. Elle est cotée de 0 à 10 et est validée pour l'enfant à terme ou prématuré jusqu'à l'âge de 3 mois (Annexe 3). Un traitement antalgique est requis en cas de score supérieur à 3 (25). Dans l'étude EIPPAIN 2 la douleur était évaluée à l'aide du DAN, avec un seuil douloureux retenu pour un score supérieur à 3 (26). L'EDIN (Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né) est aussi utilisée en France mais plutôt pour l'évaluation de la douleur prolongée.

D'autres échelles sont utilisées dans les pays anglosaxons notamment le NFCS et le PIPP (*Premature Infant Pain Profile*) spécifique du nouveau-né prématuré. Le PIPP prend en compte l'âge gestationnel et l'état de veille, et comprend des paramètres objectifs tels que la saturation en oxygène et la fréquence cardiaque, ainsi que les expressions faciales (froncement des sourcils, plissement des paupières, plissement du sillon naso-labial). Le NFCS cote uniquement la grimace du visage, de 0 à 10, avec une sémiologie très fine, et peut être utilisé jusqu'à 18 mois. Le FLACC (*Face Legs Activity Cry Consolability*) est également utilisé dans certaines études.

#### **2. Nouvelles techniques**

Fitzgerald *et al* ont montré en 2008 que l'analyse de la douleur du nouveau-né par l'étude de son comportement lors d'une stimulation douloureuse n'était qu'un reflet partiel de la douleur ressentie par l'enfant. Dans cette étude, ils ont montré une corrélation entre les variations de la NIRS (*Near Infrared Spectroscopy*) dans certaines régions cérébrales et celles du score PIPP, avec une augmentation de la NIRS dans les régions stimulées. Lors d'une stimulation douloureuse (ponction capillaire au talon), dans certains cas, seules les variations de la NIRS étaient observées alors qu'il n'y avait pas de modification significative de la fréquence cardiaque et que le score PIPP était bas. Cela suggère qu'il est probable que la douleur néonatale liée aux soins soit sous-estimée dans un certain nombre de cas où seules les échelles d'hétéro-évaluation sont utilisées (10).

Le réflexe de dilatation pupillaire à la douleur (réflexe cilio-spinal) est présent chez le patient vigile et chez le patient anesthésié. Il est médié par le système nerveux autonome. Chez le patient vigile la dilatation pupillaire est corrélée avec l'intensité du stimulus et est médiée par l'augmentation du tonus sympathique. Chez le patient sédaté, le chemin neuronal est différent de celui observé chez le

sujet conscient, probablement lié à l'inhibition du tonus parasympathique qui est responsable de la dilatation. La pupillométrie infra-rouge a été décrite par Larson en 1993 et paraissait plus pertinente que l'utilisation des paramètres hémodynamiques pour l'évaluation de la douleur du patient anesthésié (27).

La sécrétion sudorale au niveau de la paume de la main ou de la plante des pieds est provoquée par la stimulation du système nerveux sympathique, elle est considérée comme le reflet d'un stress. Storm a montré en 2000 que cette méthode était applicable également chez le nouveau-né prématuré jusqu'à 29 SA (28). Elle était jusqu'alors peu utilisée en pratique mais connaît un regain d'intérêt avec l'avènement de nouvelles techniques.

Différentes techniques se sont développées pour répondre à cette nécessité d'évaluer la douleur de façon objective, notamment à l'aide de moniteurs de surveillance non invasifs. Depuis 2016, un nouveau moniteur nommé PMD 200® (*Pain Monitoring Device*) et développé par la société *Medasens Biometrics* permet une surveillance continue de plusieurs paramètres dont la conductance cutanée, la fréquence cardiaque l'oxymétrie de pouls et la température par un capteur au bout du doigt. Un algorithme convertit ces données en un index de douleur appelé *Nol (nociception level index)*.

Le BIS (Index Bispectral) est un index construit sur l'analyse du tracé électro-encéphalographique du patient sédaté et inversement corrélé à l'état de conscience du patient avec une échelle allant de 0 (coma) à 100 (conscience normale) (29).

Les stimuli douloureux entraînent des modifications du système nerveux autonome avec une augmentation du tonus sympathique au détriment du tonus parasympathique (26). L'activité sympathique avait d'abord retenu l'attention des scientifiques mais son analyse est complexe et plusieurs facteurs confondants empêchent son exploitation en pratique courante. C'est pourquoi à l'heure actuelle le monitoring de la douleur se développe autour de l'analyse du tonus parasympathique.

### **3. ANI et moniteur NIPE®**

La technologie ANI (*Analgesia Nociception Index*) a été développée par Logier *et al* (CHU Lille). Elle est non invasive et se base sur l'analyse de l'arythmie sinusale respiratoire, principalement influencée par le tonus parasympathique, et qui permet donc d'analyser l'activité du système nerveux autonome et donc le niveau de douleur. L'arythmie respiratoire sinusale est un phénomène physiologique permettant de maintenir un débit cardiaque constant aux deux temps respiratoires malgré une diminution du volume d'éjection systolique à l'inspiration lors de la dépression intrathoracique. On observe donc de minimes variations de fréquence cardiaque avec la respiration : une augmentation de la fréquence cardiaque à l'inspiration et une diminution à l'expiration. Elles sont la résultante d'une boucle réflexe parasympathique entre le nœud pulmonaire du tractus solitaire et le nœud sinusal, avec une levée transitoire du tonus parasympathique à l'inspiration et inversement à l'expiration (30). L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) a initialement montré chez l'adulte que les stimulations désagréables ou douloureuses étaient associées à une diminution de la VFC dans les fréquences hautes, correspondant à une chute transitoire du tonus parasympathique lors d'une stimulation nociceptive (31) (32). A partir de ces observations, l'analyse de la VFC a été proposée afin d'évaluer objectivement la balance analgésie/nociception.

Elle est obtenue par l'analyse spectrale du signal ECG après amplification et numérisation de celui-ci. L'analyse du spectre peut être découpée en trois zones : très basses fréquences (0,004 Hz à 0,04 Hz), basses fréquences (0,04 Hz à 0,15 Hz) et hautes fréquences (0,15 à 0,4Hz) (schéma 5). Des études pharmacologiques ont montré que les fréquences supérieures à 0,15 Hz sont le reflet spécifique du

tonus parasympathique (33) (34) (35). C'est l'analyse du spectre dans cette zone de hautes fréquences qui a permis de calculer les indices liés à la douleur, en analysant les modulations respiratoires de la série RR (3) (36) (37). L'intervalle R-R est l'intervalle de temps calculé entre le sommet de deux ondes R. Les indices sont calculés après filtrage de la série RR (38) (afin de s'affranchir d'éventuels artéfacts) grâce à des algorithmes développés à partir de la mesure d'amplitude des modulations respiratoires de la série RR (37) (schémas 6 et 7). En effet lors d'observations préliminaires il avait été noté qu'à l'état de base (patient anesthésié non stimulé) les modulations respiratoires étaient régulières et de faible amplitude alors que lors d'une stimulation douloureuse comme l'incision chirurgicale elles étaient d'amplitude bien moindre et irrégulières, ce qui concordait avec la diminution de la variabilité de la VFC précédemment décrite (39) (schéma 8). Le premier moniteur a été décrit par Logier *et al* dans l'étude pilote PhysioDoloris (36) qui incluait 9 patients adultes anesthésiés pour une intervention chirurgicale. Par la suite les études de sont multipliées et se sont étendues à la population pédiatrique.

L'ANI quantifie l'activité du tonus parasympathique par une valeur numérique qui varie entre 0 et 100. L'interprétation des indices ANI varie selon l'état de conscience du patient. En effet, le tonus parasympathique varie en réaction aux stimulations nociceptives mais également en cas de stress psychologique. En cas de sédation profonde ou de coma, on considère que l'ANI est le reflet de l'analgésie du patient. En revanche, si le patient est conscient, la part de stress psychologique doit être prise en compte. L'objectif est d'obtenir des valeurs situées entre 50 et 70. Des valeurs inférieures à 50 sont le reflet d'un excès de nociception. Au-delà de 70, un excès de sédation-analgésie est à envisager, cela permet d'éviter des injections inutiles d'opioïdes notamment et donc un surdosage et tous les effets secondaires qui y sont associés (30). Ces résultats sont extrapolés d'études larges menées chez l'adulte et ayant comparé de façon prospective les scores obtenus en post-opératoire par l'échelle numérique simple et par l'ANI (40). Le même type d'étude a été mené par Gall en 2015 dans la population pédiatrique, sur 32 enfants en post opératoire, comparés à 30 enfants contrôle, en utilisant l'échelle FLACC (41).

L'indice NIPΣ® (*Newborn Infant Parasympathetic Evaluation*) a été mis au point en 2010 pour évaluer la douleur des nourrissons et nouveaux nés. Il est validé chez l'enfant de 26 SA à 2 ans. Une première étude menée en 2010 sur des enfants d'âge gestationnel supérieur à 34 SA en post opératoire a permis de montrer une corrélation entre l'indice NIPΣ® et l'EDIN (3). D'autres études ont par la suite évalué ce moniteur, notamment dans la douleur prolongée du nouveau-né (2) ou dans les stratégies de cocooning (42). L'intérêt de ce moniteur est de permettre une évaluation objective et continue de la douleur chez l'enfant non communiquant (schéma 9). Selon le fabricant, le seuil d'excès de nociception est retenu pour un indice à 50. Par ailleurs, l'interprétation de l'ANI est rendue difficile en cas d'arythmie, d'apnées ou de bradypnée profonde, de présence d'un stimulateur cardiaque, de pathologies neurologiques sévères ou de médicaments perturbant la régulation du système nerveux autonome ou d'atropiniques. D'autres études restent nécessaires notamment chez l'enfant prématuré afin de déterminer les limites de son utilisation en pratique courante (schéma 10).

Schéma 5 – Représentation de l'analyse spectrale du système autonome.

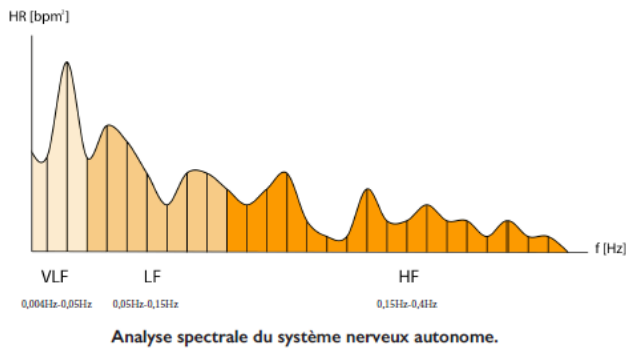
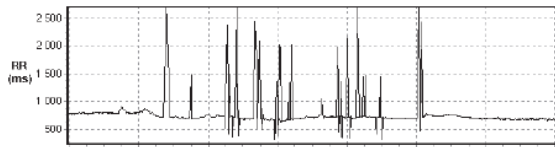
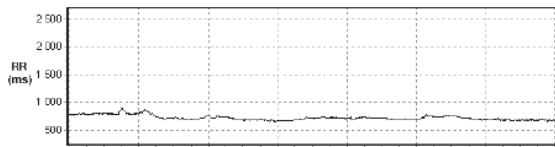


Schéma 6 - Filtrage des séries RR



*Fig. 3a: R-R series before filtering*



*Fig. 3b: R-R series after filtering*

Schéma 7 - Moniteur PhysioDoloris® (36), analyse des séries RR.

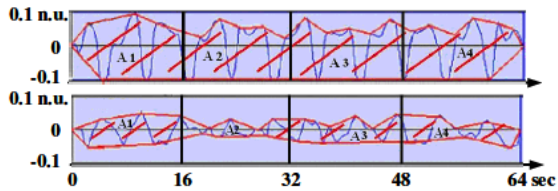


Fig. 1: normalized and filtered RR series in two different states of analgesia/nociception balance during general anesthesia. A1, A2, A3 and A4 are the areas measuring the respiratory influence in the RR series; upper panel: adequate analgesia; lower panel: light analgesia leading to an increase of HR and ABP.

### Schéma 8 - Incision chirurgicale, analgésie loco-régionale et variation de l'ANI

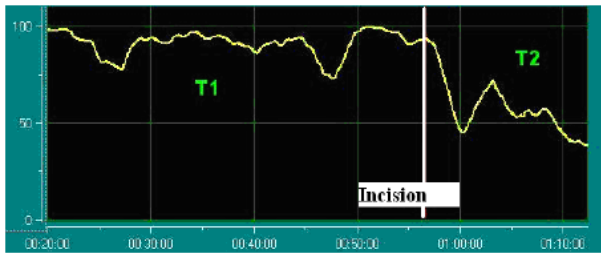


Fig. 4: ANI decrease after surgical incision

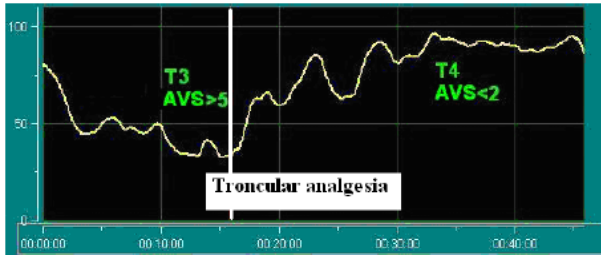
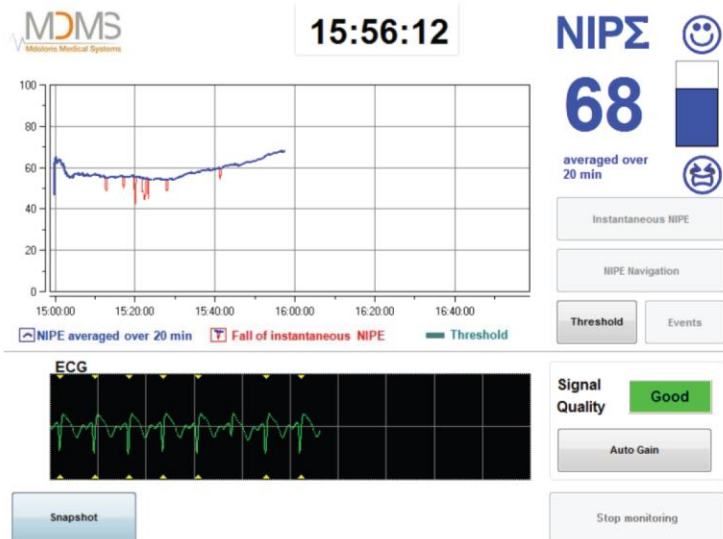


Fig. 5: ANI increase after truncular analgesia

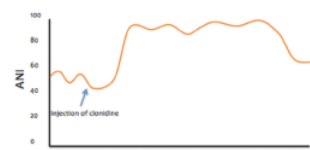
### Schéma 9 – Moniteur NIPΣ®, capture d'écran



### Schéma 10 – Utilisation du NIPΣ® avec injection de clonidine

#### Alpha-2-agonistes (ex Clonidine):

Les Alpha 2 sont des drogues sympatholytiques qui peuvent augmenter les valeurs d'ANI (ex : dans le cas de la clonidine pendant 40 min). Cependant les fluctuations de l'ANI restent interprétables.





## D- Prise en charge de la douleur du nouveau-né prématuré en pratique courante

La douleur néonatale est reconnue depuis les années 1980, mais sa prise en charge a été longtemps retardée. En 1987 une première étude montrait l'impact de la prise en charge de la douleur néonatale sur la morbi-mortalité per et post opératoire avec une diminution chez les nouveau-nés bénéficiant d'une anesthésie associant des analgésiques sédatifs aux curares comparés aux curares seuls (43).

Actuellement, il n'existe pas de recommandations formelles pour la prise en charge de la douleur du nouveau-né prématuré en France. Les traitements non médicamenteux tels que la succion non nutritive associée ou non à une solution sucrée sont les plus répandus (44). Néanmoins, chez l'enfant né grand prématuré n'ayant pas encore de réflexe de succion, ces mesures s'avèrent souvent peu satisfaisantes.

### 1- Epidémiologie

Même si les progrès dans la prise en charge du nouveau-né prématuré ont très favorablement évolué en termes d'analgésie et de confort, notamment avec l'avènement du NIDCAP (*Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*), le recours à l'analgésie dans les soins quotidiens reste encore insuffisant. En 2008, l'enquête de pratiques EIPPAIN 1 menée par Carbajal *et al* (1) dans la région Parisienne montrait que les nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie recevaient alors en moyenne 115 soins lors de leur séjour hospitalier (avec une amplitude allant de 4 à 613) soit environ 16 soins par jour d'hospitalisation (0 à 62), parmi lesquels on retenait une moyenne de 75 soins douloureux (3 à 364) soit 10 environ par jour d'hospitalisation (0 à 51). Par ailleurs, 79,2% de ces soins douloureux étaient réalisés sans analgésie spécifique, et le recours des mesures antalgiques étaient très hétérogène : 20,8% bénéficiaient d'une prise en charge antalgique spécifique (2,1% avec antalgie pharmacologique seule, 18,2% avec antalgie non pharmacologique seule, 0,5% avec une association des deux). Dans cette population, environ un tiers des enfants (34,8%) recevait déjà une analgésie ou une anesthésie pour une autre raison (ventilation mécanique), mais de précédentes études ont déjà montré que la sédation analgésie continue par morphine, même après dose de charge, est peu adaptée à la prise en charge de la douleur néonatale aiguë du nouveau-né prématuré sous ventilation mécanique (13). Les ponctions veineuses représentaient une des procédures les plus fréquentes.

L'étude EIPPAIN 2 réalisée trois ans plus tard, permet un nouvel état des lieux. Une étude a été menée de façon plus ciblée sur les ponctions veineuses (en vue de prélèvements sanguins ou d'un abord veineux périphérique ou central). Parmi les nouveau-nés hospitalisés en soins intensifs nés avant 33 SA, on estimait à 4,1 le nombre moyen de ponctions veineuses, dont 76% étaient réalisées avec une analgésie procédurale spécifique. L'absence d'analgésie procédurale était associée à des scores de douleur plus élevés, de même que les essais multiples en cas d'échec. Les enfants nés avec des comorbidités sévères ou un retard de croissance intra utérin, ou bénéficiant d'un soutien ventilatoire étaient à risque de ne pas avoir d'analgésie spécifique, notamment lors des premiers jours d'hospitalisation (45).

En 2015, Cruz *et al* ont effectué une revue de la littérature concernant les pratiques en matière d'analgésie procédurale chez les nouveau-nés prématurés. Les trois principaux gestes douloureux étaient les prélèvements capillaires au talon, les aspirations (nasales ou trachéales) et les ponctions veineuses. Sur six études menées sur la même période de 14 jours on recensait entre 7,5 à 17,3 gestes invasifs par enfant par jour. La plupart des études antérieures à 2005 rapportait un faible taux d'analgésie spécifique. De fortes disparités persistent actuellement, avec l'absence d'analgésie dans

certain pays, alors qu'en Suisse 99,2% des enfants hospitalisés dans les unités de soins intensifs bénéficient d'une analgésie procédurale. Les enfants intubés ventilés, de faible poids de naissance ou nés avant 28 SA bénéficiaient plus souvent d'une analgésie spécifique. Les enfants avec des comorbidités sévères (haut risque d'atteinte neurologique, CRIB - *Clinical Risk Index for Babies* - élevé) recevaient peu d'analgésie spécifique et plus d'analgésie continue (46). Il découlait de ces observations que la prise en charge antalgique devait être renforcée surtout les premiers jours d'hospitalisation notamment pour les patients de faible poids de naissance et de terme inférieur à 28 SA qui sont prélevés de façon itérative les trois premiers jours de vie. Ces prélèvements sont souvent programmés et l'analgésie doit donc être également planifiée. Ils se font le plus souvent par ponction capillaire au talon.

Dans l'étude EIPPAIN 2 menée en région parisienne sur 562 nouveaux nés hospitalisés en unités de soins intensifs néonataux, Carbajal *et al* ont montré que le nombre de prélèvements au talon pendant le séjour hospitalier était en moyenne de 16 par enfant, et jusqu'à 21 durant les deux premières semaines de vie pour un quart d'entre eux, avec en moyenne 2,3 prélèvements au talon par jour chez les enfants nés avant 33SA. Environ 75% des prélèvements étaient effectués sous couvert d'une analgésie, avec une analgésie spécifique dans seulement 58,2% des cas et sans qu'il y ait un protocole d'analgésie procédurale mise en place en routine (47).

Dans certains pays, comme aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni, des recommandations concernant l'évaluation et la prise en charge de la douleur néonatale ont été publiées par les sociétés savantes (48) (49) (50). Néanmoins, il n'y a actuellement pas de recommandation claire concernant l'analgésie procédurale pour la pose de cathéter épicutanéocave, les études restant contradictoires notamment concernant l'utilisation des analgésiques topiques (51) (52).

## **2- Prise en charge non médicamenteuse**

Depuis 2006, le positionnement, la succion non nutritive, les solutions sucrées, la confection de cocon adapté, le NIDCAP® (53) (54) (55) font partie intégrante de la prise en charge de la douleur du nouveau-né prématuré. Plusieurs études ont permis d'établir l'efficacité des méthodes non pharmacologiques dans la prise en charge de la douleur aiguë du nouveau-né telles que la succion non nutritive (56), les solutions sucrées (57), le peau à peau (58) ou encore l'allaitement maternel (59). En Suisse, 70,8% des nouveau-nés reçoivent une analgésie préemptive par solution sucrée (46). En France les méthodes non pharmacologiques restent au premier plan pour les prélèvements au talon (97,1% des cas où une analgésie spécifique est mise en place) avec notamment le recours aux solutions sucrées dans 69,8% des cas (47).

## **3- Prise en charge médicamenteuse**

L'efficacité du paracétamol, antalgique utilisé en première ligne pour les douleurs aiguës de l'enfant, n'a pas été prouvée dans la prise en charge de la douleur aiguë liée à des gestes invasifs comme les ponctions au talon, comme l'ont montré Ohlsson *et al* en 2015 (60). Par ailleurs les études de pharmacocinétiques chez le nouveau-né prématuré restent rares (61).

L'application de crème EMLA® (Lidocaïne 2,5% et Prilocaine 2,5%), utilisée en pratique courante chez l'adulte et l'enfant, ne semble pas permettre de réduire la sensation douloureuse chez le nouveau-né comme l'ont montré deux études menées en 1995 dont le critère de jugement était la réponse du nouveau-né à la stimulation nociceptive par des outils d'évaluation subjectifs standardisés (score de douleur, cris) (62) (63).

Les autres traitements médicamenteux couramment utilisés (morphine, midazolam, kétamine) peuvent être pris en défaut : délai d'action incertain, effet hémodynamique, dépression respiratoire, sédation insuffisante, absence d'analgésie. Ces analgésiques ne sont pas dénués d'effets secondaires. Actuellement, les analgésiques le plus souvent utilisés restent les opioïdes, de façon spécifique pour des gestes réputés très douloureux comme l'intubation trachéale, la ponction lombaire ou la pose de drain pleural, alors que dans la plupart des cas ils sont utilisés de façon non spécifique en sédation continue pour une autre indication (46). Par ailleurs, la perfusion continue de morphine n'est pas efficace pour traiter les douleurs aiguës liées aux gestes invasifs, même en cas de dose de charge initiale (64).

Les derniers modèles murins sur les principaux analgésiques rapportent une association entre les bloqueurs NMDA et les GABA agonistes tels que la kétamine, le midazolam ou encore certains anesthésiques volatiles et une apoptose cérébrale (65). Loepke a publié en 2010 une revue de la littérature concernant 79 articles traitant de ce sujet. La plupart des médicaments utilisés en pratique courante ont un effet sédatif médié par l'altération de la transmission synaptique au niveau des récepteurs GABA ou NMDA, or ces récepteurs ont un rôle non négligeable dans le développement cérébral précoce. Plusieurs études sur des modèles animaux se sont développées à partir du postulat qu'un dysfonctionnement de ces récepteurs pouvait avoir des répercussions sur la fonction et la survie neuronale. Ces études incluaient des modèles in vitro et in vivo de cellules cérébrales de diverses espèces allant de la souris au singe. Chez l'animal, ces théories se sont avérées correctes avec une apoptose neuronale accrue après administration de tous les médicaments utilisés en pratique courante (midazolam, diazepam, clonazepam, kétamine, propofol, phenobarbital, pentobarbital, hydrate de chloral) à la seule exception de la dexmedetomidine qui n'avait pas de neurotoxicité dans les modèles murins. Les mêmes constatations étaient faites avec les anesthésiques volatiles (isoflurane, monoxyde d'azote, sevoflurane, halothane, enflurane, xenon). Ces découvertes étaient d'autant plus préoccupantes que l'apoptose neuronale débutait après seulement une heure d'exposition et qu'elle était proportionnelle à la durée d'exposition et à la posologie utilisée, et pouvait représenter jusqu'à 68 fois l'apoptose physiologique. Par ailleurs, certaines études, notamment sur les modèles murins et simiens, montraient des fenêtres de susceptibilité à l'apoptose neuronale, avec par exemple pour la kétamine un pic d'incidence dans les premiers jours de vie, et une disparition de cet effet après plusieurs semaines.

Les résultats de l'étude NEOPAIN suggéraient que l'utilisation de fortes doses de morphine (et notamment de bolus répétés) pouvait avoir des conséquences délétères sur le plan cérébral (66) (67). Plus largement, des études observationnelles rétrospectives suggèrent des troubles développementaux notamment cognitivo-comportementaux à long-terme chez des enfants d'âge pré-scolaire ayant reçu des produits anesthésiques, sans qu'il soit possible de distinguer la part de responsabilité de ces molécules dans un contexte souvent péri-opératoire (68) (69).

A la lumière de ces derniers éléments, la proposition d'un changement dans nos pratiques semble judicieuse, notamment en intégrant la dexmedetomidine, qui ne semble pas être associée à une apoptose accrue et dont l'administration couplée avec les antagonistes NMDA et GABA agonistes diminuerait l'effet délétère de ces derniers.

#### **E- Pose des voies centrales chez les nouveau-nés prématurés : contraintes techniques et leur impact direct pour le patient**

Avec les progrès techniques actuels, les soins se sont multipliés, ainsi que les actes douloureux. La pose de cathéter épicutanéocave fait partie de ces actes douloureux invasifs, décrits comme portant atteinte à l'intégrité physique de l'enfant par une effraction cutanée (1).

Le principe est d'insérer un cathéter de petit calibre mais de longueur suffisante pour être positionné à la jonction veine cave-oreillette droite à partir d'un site de ponction périphérique, grâce à un introducteur métallique ajouré. Elle se fait dans des conditions d'asepsie chirurgicale, l'enfant est donc recouvert de champs stériles, seul le membre d'intérêt est visible par l'opérateur. Une des contraintes principales est la nécessité d'ouvrir l'incubateur pour avoir un accès suffisant à l'enfant, avec un risque d'hypothermie non négligeable étant donné la durée du geste qui est le plus souvent de 30 à 60 minutes. La ponction veineuse s'effectue le plus souvent à l'aide d'un garrot et nécessite de maintenir l'enfant afin que le membre reste immobile pour insérer le cathéter dans l'introducteur et le monter en position juxta cardiaque. La difficulté principale est liée à la ponction veineuse du fait d'un capital veineux souvent pauvre, d'autant plus lorsque l'enfant est érythrosique (notamment vers J3) ou œdématisé. Un contrôle radiologique est nécessaire avant fixation ce qui augmente d'autant plus la durée du geste car la position du cathéter doit être optimale pour éviter les complications (thrombose, occlusion, tamponnade...). En effet, ce geste n'est pas dénué de complications comme l'avaient montré Bashir *et al* en 2016 sur une cohorte de 827 prématurés qui avaient bénéficié de la pose d'un cathéter épicutanéocave (au total 1104 cathéters) avec un taux de complication total de 30% environ (70).

La pose d'un cathéter épicutanéocave est un geste délicat, douloureux et inconfortable, qui peut être prolongé. Le Docteur Ros a réalisé un travail de thèse en 2016 au CHU de Bordeaux concernant l'évaluation de la douleur lors de la pose des cathéters épicutanéocaves chez des nouveau-nés prématurés bénéficiant d'une analgésie par solution sucrée. Cette étude prospective a été réalisée au CHU de Bordeaux dans deux services de néonatalogie et incluait 35 nouveau-nés. Dans cette étude la durée médiane du geste était de 85 minutes (moyenne 92 minutes) avec 4 piqûres par procédure, et 5 séquences succion-déglutition de solution sucrée. Les nouveau-nés étaient considérés comme douloureux pendant un tiers du temps lors de l'évaluation par le NIPE et un quart du temps lors de l'évaluation par le DAN. Les scores de DAN et de NIPE moyens évaluant la douleur induite lors d'une piqure étaient superposables à ceux obtenus pour le maintien forcé du membre (DAN moyen à 4, NIPE moyen à 45%), illustrant le fait qu'une analgésie ponctuelle lors de la piqûre est probablement insuffisante pour couvrir ce type de procédure.

S'il reste difficile d'évaluer les effets adverses des anesthésiques et analgésiques utilisés en néonatalogie, il est primordial de prendre en charge la douleur des nouveau-nés prématurés de la façon la plus précoce et la plus adéquate possible.

## **F) MISE AU POINT SUR LA DEXMEDETOMIDINE**

La dexmedetomidine est un analgésique et un sédatif puissant, autorisé depuis 1999 chez l'adulte hospitalisé en unités de soins continus. Depuis le début des années 2000, son utilisation chez l'enfant devient de plus en plus large, avec de nombreuses indications notamment dans l'analgésie et la sédation procédurales.

### **1. Mécanisme d'action**

La dexmedetomidine est un agoniste des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques, apparenté à la clonidine, avec une affinité de l'ordre de huit fois plus élevée pour les récepteurs  $\alpha_2$  (1620 :1 contre 220 :1), plus particulièrement pour la sous unité  $2_A$ , lui conférant un pouvoir sédatif supérieur à la clonidine (71). Cette sélectivité est observée lors de perfusions lentes à modérées. Ces récepteurs sont situés dans les vaisseaux sanguins mais également dans le système nerveux périphérique et central.

Leur stimulation au niveau des vaisseaux sanguins entraîne une vasoconstriction ainsi qu'une inhibition de la sécrétion de la libération de noradrénaline. Dans le système nerveux central, leur

activation modifie la balance neurovégétative au profit du tonus parasympathique, avec une réduction du tonus sympathique et de la libération de catécholamines (4). Au niveau du locus coeruleus et du pont, les agonistes des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques pré-synaptiques ont un effet anxiolytique en diminuant la neurotransmission adrénergique du locus coeruleus et notamment en diminuant la sécrétion de noradrénaline par les neurones pré-synaptiques, diminuant ainsi l'effet excitateur sur le système nerveux central. Dans la corne dorsale médullaire, leur activation permet un contrôle de la douleur par le *gate control* médullaire, en diminuant la sécrétion de substance P et en stimulant la sécrétion d'endorphines par les interneurons.

Les effets au niveau du locus coeruleus sont connus depuis plusieurs années, avec l'utilisation de la clonidine lors des syndromes de sevrage aux opiacés : les opioïdes entraînent une inhibition des neurones du locus coeruleus. A leur arrêt, l'activité du locus coeruleus augmente brutalement avec la levée d'inhibition, suivie de l'apparition des symptômes de sevrage. Les agonistes des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques comme la clonidine diminuent les symptômes de sevrage en diminuant la neurotransmission adrénergique du locus coeruleus.

Le mécanisme d'action de la dexmedetomidine est intéressant notamment par le fait qu'il ne fait pas intervenir la voie GABA. Elle n'a pas d'effet sur la commande respiratoire. La sédation induite par la dexmedetomidine s'apparente aux phases de sommeil profond : les enregistrements de l'électroencéphalogramme (EEG) sous dexmedetomidine ressemblent aux tracés de sommeil naturel dans les phases de mouvement oculaire lent (stade 2). La dexmedetomidine n'interfère pas dans l'interprétation de l'EEG (72).

## 2. Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique

Le métabolisme de la dexmedetomidine est principalement hépatique, son excrétion est essentiellement urinaire (95%) et biliaire (4%). La dexmedetomidine présente une liaison protéique à 94%, pour l'albumine et  $\alpha_1$ -glycoprotéine. Une première partie est métabolisée en métabolites inactives via une N-glucuronisation, tandis que les métabolites actives telles que la 3-hydroxy-dexmedetomidine et ses dérivés (glucuronide 3-hydroxy-dexmedetomidine et 3-carboxy-dexmedetomidine) sont obtenus par hydroxylation via le cytochrome P450. S'en suit une N-méthylation avant l'élimination urinaire.

La demi vie d'élimination de la dexmedetomidine est de 2h chez l'adulte, plus courte chez l'insuffisant rénal (113 min vs 136 min) (4). La liaison protéique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire et chez l'insuffisant rénal, et peut justifier d'une réduction de dose dans certaines situations. Deux études pédiatriques ont montrés des profils pharmacocinétiques similaires chez l'enfant (73) (74) (75) (76). Concernant la population d'enfants nouveau-nés prématurés, une étude de phase III a été menée en 2014 par Chrystosomou *et al* retrouvant une demi vie moyenne de 7,6 heures pour les enfants nés avant 36 SA et de 3,2 heures pour les enfants nés après 36 SA, avec une clairance rénale trois fois plus rapide pour ces derniers (0,9 L/h/kg contre 0,3 L/h/kg), pour des perfusions continues de 6 à 24 heures (4).

Les interactions médicamenteuses sont limitées. Il existe un risque de bradycardie notamment lors d'augmentation du tonus vagal, et de potentialisation des effets bradycardisants de certains médicaments, qui est rapidement résolutif après administration d'agents anticholinergiques type atropine. L'utilisation conjointe de dexmedetomidine avec d'autres analgésiques peut potentialiser les effets sédatifs et hypnotiques de ces molécules et peut nécessiter une réduction de posologie.

### 3- Posologie et administration

La dexmedetomidine peut être administrée IV, IM, ou par voie intranasale (du fait d'une biodisponibilité médiocre, la voie orale est peu utilisée).

La posologie adulte recommandée est une dose de charge de 0,1µg/kg/min sur 10 min, suivie d'une perfusion continue de 0,2 à 0,7 µg/kg/h chez l'adulte, qui peut être revue à la hausse chez l'enfant, jusqu'à 1,5µg/kg/h (77).

Dans les cas d'analgésies procédurales pédiatriques, les posologies utilisées étaient plus élevées que celles recommandées par le fabricant : la dose de charge s'échelonnait entre 0,5 et 4 µg/kg/h pour les gestes non invasifs (78) (79) (80) et jusqu'à 5 µg/kg/h pour certains gestes invasifs (81) (82) (83), avec une perfusion d'entretien entre 0,5 et 1 µg/kg/h, pouvant aller jusqu'à 2µg/kg/h en cas de geste invasif (84) . La revue de la littérature concernant l'analgésie procédurale de l'enfant réalisée par Roback *et al* en 2016 rapportait des doses de charge IV entre 2 et 3 µg/kg suivies d'une dose d'entretien entre 1 et 2 µg/kg. Par voie intranasale, les posologies proposées étaient également comprises entre 2 et 3 µg/kg (85).

### 4- Tolérance, sécurité

Les effets adverses sont surtout hémodynamiques, médiés par l'activité sympatholytique, avec une hypotension, d'autant plus en cas d'hypovolémie, et des épisodes de bradycardie. Ces effets sont résolutifs après réduction de la dose de perfusion continue ou son interruption.

Une hypotension initiale transitoire peut être constatée lors de la dose de charge, en cas de persistance durant plusieurs minutes, le débit de perfusion doit être diminué.

En cas de bradycardie profonde, l'injection d'Atropine est recommandée. Une étude pédiatrique a montré un effet dépresseur de la dexmedetomidine sur le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire, rendant son utilisation peu recommandée chez des patients à risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire (86).

D'autres effets secondaires ont été décrits, surtout chez l'adulte, lors de perfusions continues : fièvre, nausées, vomissements, hypoxémie, agitation paradoxale. En cas d'administration prolongée avec arrêt brutal, des symptômes de sevrage peuvent être observés tels qu'une agitation, des céphalées, une nervosité, une hypertension.

L'existence d'une dysfonction myocardique sévère, d'un bloc auriculoventriculaire ou d'une hypovolémie contre-indiquent l'utilisation de la dexmedetomidine.

Néanmoins ces effets hémodynamiques décrits chez l'adulte sont peu marqués chez l'enfant et le nourrisson. La plupart des études montrent que des épisodes de bradycardies ou d'hypotension sont rapportés pour des doses standard mais qu'elles sont spontanément résolutives, sans qu'aucune intervention pharmacologique ne soit nécessaire (85). Une étude réalisée par Lam *et al* chez 50 nourrissons et nouveaux nés porteurs d'une cardiopathie congénitale recevant une perfusion continue de dexmedetomidine en unité de soins continus était en faveur de la sécurité de cette molécule sur le plan hémodynamique. La médiane de durée de perfusion était de 72 heures, chez des patients pour la plupart intubés (86%). Tous les patients sont restés stables sur le plan hémodynamique durant la perfusion de dexmedetomidine (pas de recours aux inotropes ou de nécessité de remplissage vasculaire). La fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne augmentaient de façon non significative durant la première heure de perfusion. Une diminution

significative de la fréquence cardiaque était relevée notamment après 6h de perfusion (143 en moyenne avant perfusion contre 124 à H6). De la même manière, la pression artérielle moyenne diminuait après 6h de perfusion, de façon significativement plus importante chez les nouveau-nés par rapport aux nourrissons. Les NIRS cérébrales restaient stables durant toute la durée de perfusion. Par ailleurs, aucun effet adverse sur le plan respiratoire n'a été décrit (87).

Des études ont été réalisées dans la population pédiatrique lors de procédures invasives chez des patients en respiration spontanée et aucun événement sévère sur le plan respiratoire ou hémodynamique n'a été rapporté (83), avec néanmoins une tendance à une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (81) (83).

Dans la population prématurée, aucun effet secondaire grave n'avait été rapporté dans l'étude de Chrysostomou et al, seulement 7% avait présenté des effets secondaires liés à la dexmedetomidine (hypotension, hypertension, agitation, acidose respiratoire modérée) (4).

Une étude pharmacologique a été réalisée en 2015 pour évaluer la tolérance de la dexmedetomidine en perfusion continue chez des nouveau-nés de plus de 37 SA (N = 28) et des nourrissons d'âge inférieur à 12 mois (N= 99). Les doses minimales requises étaient identiques quel que soit l'âge (0,2 µg/kg/h *versus* 0,29 µg/kg/h,  $p = 0,35$ ) alors que les nouveau-nés requéraient des doses maximales plus élevées que les nourrissons (0,6 µg/kg/h *vs* 0,4 µg/kg/h,  $p < 0,01$ ). C'était également dans le groupe des nourrissons que des sédations complémentaires étaient nécessaires (75/99 [76%] *vs* 15/28 [54%],  $p = 0,02$ ). Concernant la tolérance hémodynamique, au moins un épisode d'hypotension (c'est-à-dire une tension inférieure aux normes pour leur âge gestationnel selon la US National Institutes of Health) a été relevé chez 34 patients sur 127 (27%) sans différence entre les deux groupes d'âge. Les épisodes de bradycardies étaient plus fréquents chez les nourrissons (55/99 [56%] *vs* 2/28 [7%],  $p < 0,01$ ). On notait également une réduction significative de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle par rapports aux données de base ( $p < 0,01$ ) (88).

## 5- Indications, efficacité

Les utilisations chez l'adulte sont multiples, en tant que co-anesthésique lors des anesthésies générales, en pré opératoire ou en post opératoire en unité de soins continus, ou lors d'anesthésie pour craniotomie chez le patient vigile. Dans la population pédiatrique, les principales indications sont l'anesthésie procédurale, notamment pour imagerie médicale ou pose de voie centrale notamment.

Dans les unités de soins intensifs, le recours à la dexmedetomidine permet une épargne morphinique et en benzodiazépines permettant un sevrage respiratoire plus rapide et surtout une meilleure sédation notamment chez des patients très algiques non contrôlés par les morphiniques et les hypnotiques (89) (90) (91).

D'autres études ont montré l'intérêt de l'utilisation de la dexmedetomidine par voie intranasale en prémédication de gestes invasifs, que nous n'aborderons pas de même que son utilisation dans le traitement des syndromes de sevrage aux morphiniques ou aux benzodiazépines.

L'étude menée par Chrysostomou *et al* en 2014 sur une population de 42 nouveau-nés prématurés a permis de montrer l'intérêt de l'utilisation de la dexmedetomidine en continu sur des courtes durées dans cette population et notamment chez les enfants nés avant 36 SA avec l'absence de recours à un autre sédatif et le recours à une coanalgie dans seulement 17% des cas (4).

Dans l'étude de Lam *et al*, l'utilisation de la dexmedetomidine s'accompagnait d'un recours moindre aux bolus de morphiniques et de benzodiazépines (87).

Un effet neuroprotecteur de la dexmedetomidine a été montré dans plusieurs modèles murins, avec notamment une diminution de l'apoptose cérébrale pouvant être engendrée par d'autres agents analgésiants (opioïdes, benzodiazépines, kétamine) (92) (93) (94) (95) (96) ou en cas de lésions d'ischémie reperfusion (97) (98). Dans l'étude de Duan *et al* sur modèle murin, l'utilisation de la dexmedetomidine en association avec la kétamine permettait de diminuer la neurotoxicité induite par la kétamine chez les nouveau-nés rats notamment en termes d'apoptose hippocampale et sur les capacités de mémorisation et d'apprentissage, sans normalisation toutefois. L'utilisation de dexmedetomidine n'avait pas d'impact sur l'apoptose ou les capacités d'apprentissage sur le cerveau en développement (92). Chez l'Homme, l'étude MENDS, menée chez des adultes hospitalisés en réanimation, montrait une diminution de l'incidence de la dysfonction cérébrale (délirium, coma) chez les patients bénéficiant d'une sédation par dexmedetomidine (99). De la même façon, un effet neuroprotecteur a été montré en post opératoire chez des patients âgés hospitalisé après une cholecystectomie (100).

## **6- Conclusion**

Au total, la dexmedetomidine est un médicament aux propriétés sédatives, analgésiques, anxiolytiques, conférées par son effet sympatholytique, et sans effet dépresseur respiratoire, ce qui rend son utilisation particulièrement intéressante dans les unités de soins intensifs chez des patients vigiles non intubés requérant des soins douloureux invasifs ou non invasifs. Des effets neuroprotecteurs (101) (97) (92) (94) et protecteurs myocardiques (102) ont été montrés en post-opératoire (84). Les études réalisées chez le nouveau-né prématuré vont dans le sens de l'efficacité et de la sécurité. Son spectre d'activité et surtout l'absence d'effet secondaire à type d'apnée ou de réduction de la motilité intestinale pourraient en faire un médicament de choix chez le nouveau-né prématuré.

## **II. ANALGESIE PAR DEXMEDETOMIDINE LORS DE LA POSE DE CATHETER EPICUTANEO-CAVE**

### **A- Introduction**

Les enfants nés prématurément hospitalisés dans les unités de soins intensifs néonataux nécessitent généralement une nutrition parentérale sur cathéter veineux central épicutanéocave. A l'époque où cette étude a été menée, il n'y avait pas, dans le service de réanimation néonatale de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux, de protocole spécifique pour les poses de cathéter chez les nouveau-nés prématurés de moins de 30 SA non intubés. Aucune analgésie spécifique n'était administrée étant donné le risque de fausse route et de malaise lors de l'administration de solution sucrée par voie orale, et le risque d'apnée lors de l'administration de morphiniques ou de kétamine. Nous avons envisagé d'utiliser la dexmedetomidine dans cette indication.

La pose d'un cathéter veineux épicutanéocave est un geste douloureux et inconfortable, souvent assez long étant donné les difficultés de voie d'abord chez ces enfants fragiles. L'échelle DAN est validée dans l'évaluation de la douleur lors de ce type de procédure et est facile à mettre en place. Elle peut être prise en défaut dans cette situation car l'enfant est placé sous le champ stérile, il est donc difficile d'évaluer les stigmates douloureux sur son visage. Néanmoins, ce type d'échelle d'hétéro-évaluation reste pour l'instant le *gold standard*.

La variabilité de la fréquence cardiaque est régulée par le système nerveux autonome. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque est une méthode non invasive de plus en plus utilisée dans les unités de soins continus, qui prend en compte le confort et la douleur ressentie par le patient non sédaté. L'appareil se branche sur le scope et utilise les électrodes d'ECG déjà mises en place pour la



surveillance habituelle des patients. L'indice NIP $\Sigma$ <sup>®</sup> (*Newborn Infant Parasympathetic Evaluation*) évalue l'activité parasympathique des nouveau-nés en fonction de la variabilité de la fréquence cardiaque. Il est validé chez les enfants de 26 SA à 2 ans. Une activité parasympathique élevée est corrélée au confort ou au bien-être.

Notre étude a pour but d'évaluer la faisabilité en pratique courante d'une analgésie par dexmedetomidine chez des extrêmes prématurés avec un monitoring standard de réanimation néonatale qu'ils soient en ventilation invasive ou non invasive.

## **B- Matériels et Méthodes**

Nous avons réalisé une étude clinique monocentrique, prospective, observationnelle, de février 2015 à mars 2016, dans le service de Réanimation Pédiatrique et Néonatale du CHU Pellegrin à Bordeaux.

- ✓ L'objectif principal était d'évaluer la tolérance hémodynamique et respiratoire chez des nouveau-nés prématurés recevant une analgésie procédurale par dexmedetomidine lors de la pose de cathéter épicutanéocave par le monitoring cardiorespiratoire habituel. Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement grave : nécessité d'un soutien hémodynamique ou réintubation dans les 24 heures suivant la pose. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'une bradycardie, d'une hypotension, d'une apnée ou d'une désaturation.

- ✓ Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer la douleur ressentie lors de la pose de cathéter épicutanéocave par le DAN et le NIP $\Sigma$ <sup>®</sup> (en évaluant le tonus parasympathique)
- d'évaluer l'effet antalgique de la dexmedetomidine

Le suivi des patients était poursuivi jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Les parents ont été recontactés par téléphone en novembre 2016.

- ✓ Critères d'inclusion :

- nouveau-né prématurés de moins de 35 SA nécessitant la pose d'un cathéter épicutanéocave pour nutrition parentérale ou traitement intraveineux prolongé
- nouveau-nés porteurs d'une voie d'abord veineuse préexistante (cathéter veineux ombilical ou voie veineuse périphérique)

- ✓ Critères de non inclusion :

- administration de soluté sucré per-procédure pour limiter les facteurs confondants
- état neurologique empêchant l'évaluation clinique de la douleur
- curarisation
- instabilité hémodynamique
- absence d'abord veineux

- ✓ Définitions :

Les apnées étaient définies par une fréquence respiratoire inférieure à 20 mouvements respiratoires par minute sur le scope de surveillance continue (et corrélée à la clinique) pendant plus de 10 secondes ou par l'absence de mouvement respiratoire pendant 5 secondes. Les désaturations à moins de 85% de saturation pendant plus de 20 secondes étaient considérées comme significatives.

Les bradycardies correspondaient à une fréquence cardiaque inférieure à 80 battements par minute pendant 10 secondes. On considérait qu'une hypotension était significative en cas de pression artérielle moyenne inférieure à la pression artérielle moyenne cible sur deux relevés consécutifs à 5 minutes d'intervalle étant donné les difficultés de prise de tension artérielle non invasive chez les enfants de faible poids de naissance.

✓ Procédure :

La procédure était détaillée par une fiche protocole (annexe 2) remise à la personne effectuant le relevé (puéricultrice ou auxiliaire de puériculture) au début de la procédure.

La pose du cathéter était effectuée par l'interne ou le médecin senior. Avant la procédure, la fiche protocole était remplie par l'interne référent de l'enfant, avec la posologie de dexmedetomidine à administrer et des renseignements épidémiologiques. Les données générales relevées lors de la pose étaient : l'âge en jours et le poids de l'enfant au moment de la pose, les traitements en cours, le soutien ventilatoire.

L'analgésie par dexmedetomidine était prescrite par l'interne et cosignée par son médecin senior à la dose de 0,5 µg/kg IV sur 10 minutes, sans bolus, au moins 15 minutes avant le geste afin que la perfusion soit finie depuis au moins 5 minutes avant le début du geste.

Le monitoring cardio-respiratoire continu (fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, saturation pulsée d'oxygène) habituel était poursuivi.

Le moniteur NIPΣ<sup>®</sup> était connecté directement aux électrodes ECG déjà mises en place au moment de la préparation du matériel nécessaire pour la pose du cathéter. Le moniteur Néodoloris<sup>®</sup> fourni par la société Métrodoloris a été utilisé pour l'étude. Les deux composantes du NIPΣ<sup>®</sup> (continu moyenné et instantané) permettent d'évaluer la douleur aiguë de l'enfant âgé entre 26 SA et 2 ans, en quantifiant l'activité du tonus parasympathique entre 0 et 100 avec des douleurs cibles entre 50 et 70 (des valeurs inférieures à 50 étant en rapport avec un excès de nociception, une douleur ou un inconfort).

✓ Recueil des données

La douleur était évaluée toutes les 5 minutes à l'aide de l'échelle DAN par la puéricultrice ou l'auxiliaire de puériculture aidant à la pose du cathéter et pouvant évaluer le faciès de l'enfant sous le champ stérile. L'échelle DAN était fournie en annexe.

Une autre personne était chargée de relever les valeurs de NIPΣ<sup>®</sup>, de DAN et du monitoring cardio-respiratoire toutes les 5 minutes. Les événements lors de la pose tels que la pose d'un garrot, une contention manuelle importante, une piqûre, la radiographie thoracique ou le pansement étaient relevés. En cas de survenue d'une désaturation, d'une apnée ou d'une bradycardie en dehors des intervalles prévus à 5 minutes, ces éléments étaient également recueillis. Les temps relevés correspondaient à l'heure du scope. Le temps T-15 correspondait au moment où la pré-désinfection était achevée avec l'enfant sorti de son cocon et installé sur le dos. Le temps T-10 correspondait au début de l'injection de Dexmedetomidine, avec installation des champs stériles. Le temps T0 correspondait à la fin de l'injection. Le relevé était poursuivi 10 minutes après la fin du geste, c'est-à-dire dès que le pansement était terminé. La durée totale du geste était définie comme la période de temps comprise entre le début de la perfusion jusqu'à la fin du pansement. Les données concernant la surveillance cardiorespiratoire et de la douleur étaient exploitées à partir du début de l'injection jusqu'à la fin de la surveillance. Dans les tests de Student appariés les données considérées comme

pré-procédure étaient celles de M-15 et de M-10, les autres valeurs étaient analysées comme per-procédure étant donné que l'administration du médicament avait débuté.

D'autres données ont été collectées à posteriori en examinant les dossiers. Les données concernant la naissance et les premières heures de vie étaient recueillies : le sexe, le terme de naissance, le poids de naissance et l'association éventuelle à un RCIU (poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile selon le score Audipog ajusté sur les mensurations maternelles), le CRIB (score de morbi-mortalité pour les nouveau-nés de moins de 31 SA et moins de 1500g) calculé à partir du sexe, du poids, de l'âge gestationnel, de la température et du *base excess* (lorsque ceux-ci étaient réalisés dans les 12h suivant la naissance de l'enfant), la survenue d'une maladie des membranes hyalines ayant nécessité l'instillation de Surfactant.

D'autres données pouvant avoir un impact sur le déroulement de la procédure étaient collectées : la présence d'un canal artériel persistant au moment de la pose, l'existence d'une malformation congénitale associée (de diagnostic prénatal ou non), la nécessité d'une intervention chirurgicale dans les jours précédant ou suivant le geste.

Enfin, l'évolution à la sortie d'hospitalisation était évaluée en prenant en compte les principales complications liées à la prématurité : survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante, dysplasie broncho-pulmonaire, rétinopathie optique du prématuré, hémorragie intraventriculaire, leucomalacie péri ventriculaire, décès.

✓ Analyse statistique :

Concernant l'analyse descriptive, les résultats sont présentés sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives et de moyennes pour les variables quantitatives. Les résultats sont rendus comme tel dans les figures et tableaux.

Pour la partie analytique, des tests de Student apparié bilatéraux ont été réalisés pour chaque enfant en comparant les valeurs moyennes pré-procédure (M-15 et M-10 début de l'injection) aux valeurs moyennes per-procédure, chaque enfant étant son propre témoin. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée sur Microsoft Excel (Microsoft Corporation).

✓ Ethique :

Le CPP de Bordeaux a déclaré cette étude comme recherche en soins courants. Les parents ont exprimé leur non opposition à la participation de leur enfant à cette étude et une note d'information écrite leur a été remise (annexe 1).

## **C- Résultats**

### **1. Description de la population**

Nous avons inclus 13 nouveau-nés entre février 2015 et juillet 2016. Un enfant a nécessité une deuxième tentative 48 heures plus tard, ce qui porte à 14 le nombre de recueils.

A noter qu'un des recueils a été exclu a posteriori en raison de l'administration de solution sucrée (G30%) en début de procédure (avant même la fin de l'injection de Dexmedetomidine). L'administration de G30% a été immédiatement suivie d'une fausse route avec désaturation, bradycardie et hypotension. Il est intéressant de souligner que cette même patiente avait déjà bénéficié d'une analgésie procédurale par Dexmedetomidine 48 heures auparavant pour une

tentative de pose de cathéter épicutanéocave sans administration concomitante de G30% et qu'aucun incident cardio-respiratoire n'avait été relevé.

Pour trois recueils, il existe des valeurs manquantes de NIPΣ<sup>®</sup> instantané et continu liées à un signal insuffisant qui n'excèdent pas la moitié des données. Pour l'un des recueils (n°14), le moniteur n'était pas disponible et le relevé des valeurs de NIPΣ<sup>®</sup> n'a donc pas pu être effectué. Du fait des difficultés liées à la prise de la tension artérielle au brassard chez les enfants prématurés, le recueil tensionnel est incomplet pour deux enfants. Un des recueils a été interrompu avant que le pansement ne soit terminé du fait de l'arrivée du SAMU dans le même box. La cotation du DAN, le recueil de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de l'oxymétrie de pouls ainsi que la FiO<sub>2</sub> ont été effectués pour chaque recueil. Pour un des enfants le recueil a débuté à M-5 en raison d'un manque de personnel (recueil n°11).

Les caractéristiques épidémiologiques de la population à la naissance et au moment de la pose sont présentées dans le tableau 1. Le CRIB moyen n'a pas été calculé pour un des enfants qui était né à 33 SA et pesait plus de 1500 g. Pour une des enfants, une cardiopathie congénitale a été diagnostiquée durant les premiers jours de vie (Tétralogie de Fallot). La plupart des enfants bénéficiaient d'un soutien respiratoire non invasif, dans 86% des cas, dont 50% en Ventilation non Invasive (VNI) avec une ventilation en mode Biphase sur Infant Flow<sup>®</sup> (Carefusion) pour 6 enfants et un enfant en VNI NAVA sur Servo I<sup>®</sup> (Maquet) et 36 % en VPPCn (Ventilation en Pression Positive Continue nasale ou CPAP Continuous Positive Airway Pressure) avec 4 enfants ventilés en VS-PEP sur Babylog (Draeger) et un enfant en SiPAP sur Infant Flow<sup>®</sup> (Carefusion). Le canal artériel était ouvert chez un tiers des enfants, et un patient bénéficiait d'une cure d'Ibuprofène lors de la pose du cathéter. Un des enfants bénéficiait d'une analgésie continue par Morphine pour un pneumopéritoine.

Tableau 1- Caractéristiques des enfants à la naissance et à la pose du cathéter épicutanéocave.

	N (%)	MOYENNE (SD)	EXTREMES
POIDS DE NAISSANCE (g)	13 (100 %)	1106,5 (± 282,8)	730 - 1670
TERME DE NAISSANCE (SA)	13 (100 %)	28,6 (± 1,7)	26,1 - 33,1
APGAR A 5 MIN	13 (100 %)	8,1 (± 2,5)	3 - 10
CRIB	12 (92%)	7,0 (± 1,9)	3 - 10
SEXE MASCULIN	8 (61,5%)		
MALADIE DES MEMBRANES HYALINES	13 (100 %)		
MALFORMATION CONGENITALE ASSOCIEE	1 (7,7 %)		
RCIU	1 (7,7 %)		
POIDS A LA POSE (g)	14 (100 %)	1090,4 (± 249,9)	830 - 1630
TERME A LA POSE (SA)	14 (100 %)	29,0 (± 1,7)	26,3 - 34
AGE A LA POSE (j)	14 (100 %)	3,4 (± 1,4)	1 - 6
DUREE DU GESTE (min)	14 (100 %)	69,3 (± 19,9)	45 - 105
NOMBRE D'ESSAIS	13 (93,3 %)	2,3 (± 1,3)	1 - 5
SOUTIEN RESPIRATOIRE INVASIF	2 (14,3%)		
PPCN (Infant Flow ou Babylog)	5 (35,7 %)		
VNI (Infant flow ou NAVA)	7 (50%)		
ANALGESIE CONTINUE	1 (7,7 %)		
CURE D'IBUPROFENE	1 (7,7 %)		
CHIRURGIE RECENTE	0		
CANAL ARTERIEL PERSISTANT	5 (35,7 %)		

CRIB : Clinical Risk Index for Babies. Evaluation dans les 12 premières heures pour les enfants de poids inférieur à 1500 g ou d'âge gestationnel < 31 SA. Score composite intégrant le sexe, le terme et le poids de naissance ainsi que la température et le base excess dans les 12 premières heures de vie si ceux-ci étaient mesurés.

## 2. Evaluation de la tolérance cardio-respiratoire

Aucun incident majeur n'a été relevé (tableau 2).

Un enfant a présenté une désaturation à 84% pendant plus de 20 secondes au début du geste sans bradycardie associée. A noter que cette enfant avait bénéficié d'une tentative de pose de cathéter épicanéo-cave avec dexmedetomidine la veille où aucun événement (désaturation, apnée, bradycardie, hypotension) n'avait été noté (tableau 2).

Il n'y a pas eu d'apnée relevée (tableau 2).

Un autre enfant a présenté une hypotension avec une PAM (pression artérielle moyenne) comprise entre 25 et 28 mmHg pendant 20 minutes pour une cible souhaitée à 29 mmHg. Il a par ailleurs présenté trois bradycardies fugaces ayant duré moins de 30 secondes, spontanément résolutive à la stimulation verbale. La première bradycardie a eu lieu pendant l'installation des champs stériles et a nécessité un changement de mode ventilatoire (passage de la PPCN à un mode biphasic sur Infant Flow) (tableau 2).

A noter qu'un patient a présenté une PAM abaissée à 22 mmHg de façon isolée pendant moins de 5 min semblant plutôt liée à une erreur de mesure étant donné que cette valeur était discordante avec les autres valeurs relevées.

La représentation en quartile sur les figures 1 et 2 illustre respectivement la distribution des valeurs de fréquence cardiaque et de PAM moyennes et minimales calculées pour chaque enfant sur la durée totale de pose.

La représentation en quartile sur les figures 3 et 4 illustre respectivement la distribution des valeurs de fréquence respiratoire et d'oxymétrie de pouls moyennes et minimales durant la procédure.

La grande majorité des enfants est restée à 21% de FiO<sub>2</sub> durant toute la procédure (tableau 3 et graphique 1). Les variations de FiO<sub>2</sub> sont essentiellement liées aux besoins d'un enfant, instable sur le plan respiratoire avant le début de la procédure et qui avait nécessité un changement de mode ventilatoire.

Nous avons comparé les valeurs moyennes des fréquences cardiaques, pression artérielle, fréquence respiratoire et oxymétrie de pouls des enfants avant et après la procédure. Il s'est avéré que seule la fréquence cardiaque était diminuée de façon significative en per procédure ( $p = 0,028$ ) (tableau 3), avec une diminution de l'ordre de 7,6%.

Tableau 2 – Evènements principaux survenus pendant et après la procédure

<b>EVENEMENT</b>	<b>nombre d'événements</b>	<b>nombre d'enfants concernés N = 14 (%)</b>
APNEE (FR < 20 PENDANT > 10 SECONDES)	0	
DESATURATION (SA O <sub>2</sub> < 85% PENDANT > 20 SECONDES)	1	1 (7%)
BRADYCARDIE (FC < 80 PENDANT > 10 SECONDES)	3	1 (7%)
HYPOTENSION (PAM < PAM CIBLE PENDANT > 5 MINUTES)	1	1 (7%)
NOMBRE DE REINTUBATION DANS LES 24 HEURES	0	
SOUTIEN HEMODYNAMIQUE DANS LES 24 HEURES	0	

Tableau 3 – Tolérance hémodynamique pré et post-procédure

<b>Variables</b>	<b>pré-procédure</b>	<b>per-procédure</b>	<b>P</b>
Fréquence cardiaque moyenne	161,5	149,1	0,028
PAM moyenne	47,2	45,5	0,37
Fréquence respiratoire moyenne	51,1	48,9	0,43
Oxymétrie de pouls moyenne	96,7	96,4	0,74
FIO2 moyenne	24,1	24,2	0,64

Figure 1 - Fréquence cardiaque moyenne et minimale de chaque enfant sur la durée totale de la procédure.

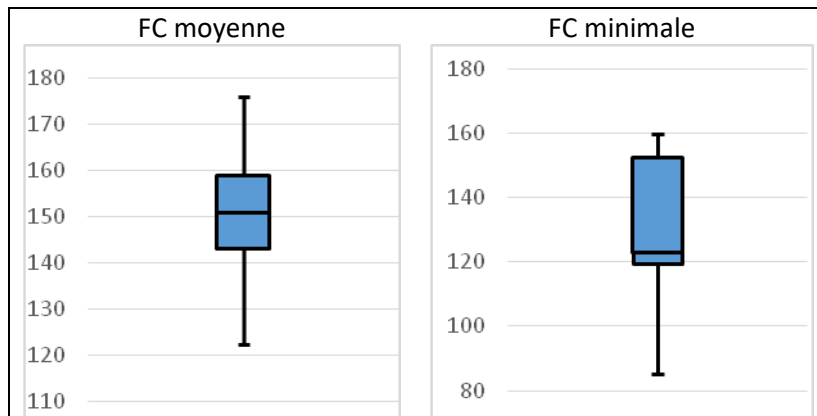


Figure 2 - Pression artérielle moyenne (PAM) moyenne et minimale de chaque enfant sur la durée totale de la procédure.

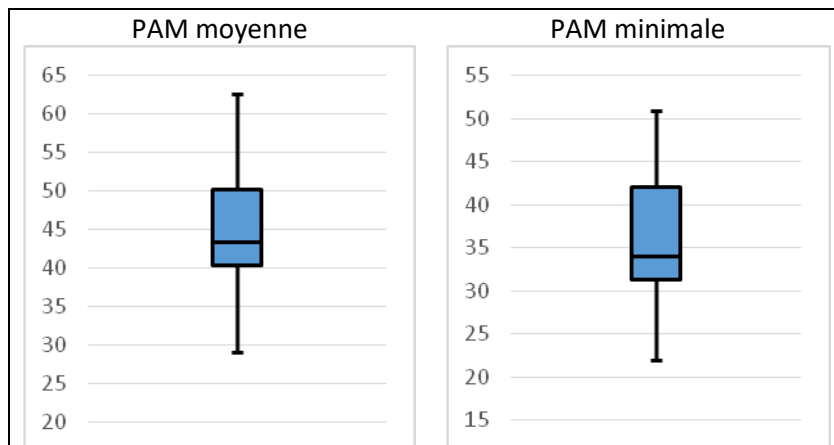


Figure 3 - Fréquence respiratoire (FR) moyenne et minimale de chaque enfant sur la durée totale de la procédure.

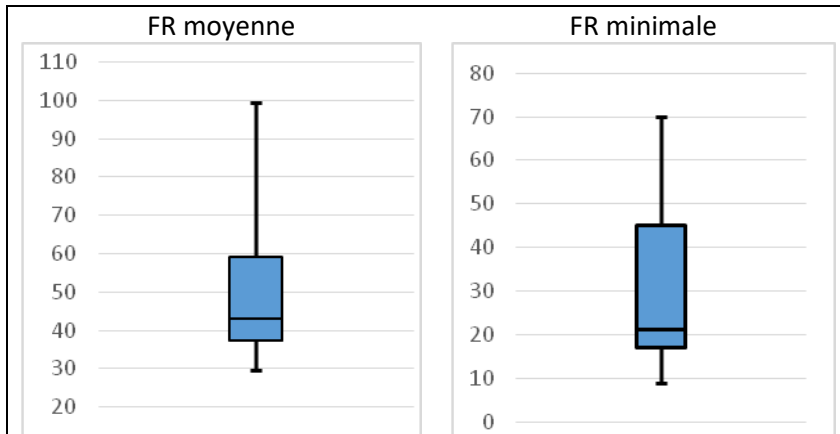
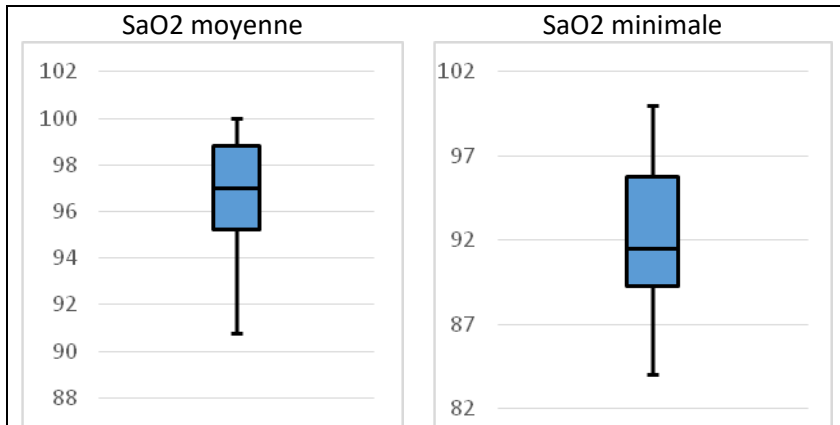
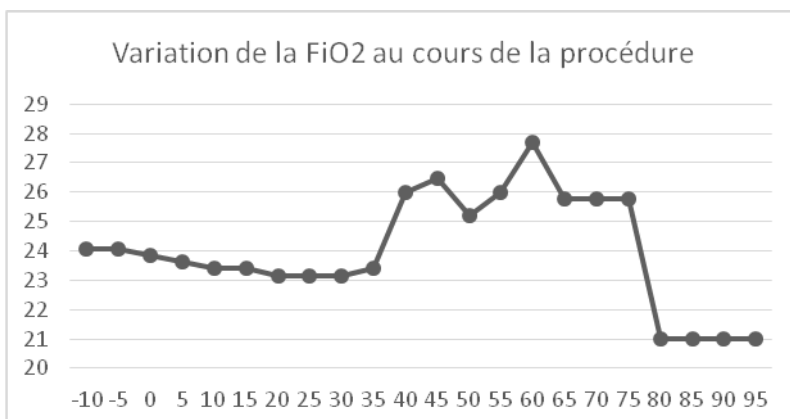


Figure 4 - Oxygénation de pouls (ou saturation en oxygène) moyenne et minimale de chaque enfant sur la durée totale de la procédure.



Graphique 1 – Variation de la FiO2 moyenne au cours de la procédure.



### 3. Evaluation de la douleur durant la procédure

Les figures 5 et 6 illustrent respectivement la distribution des valeurs moyennes et minimales pour chaque enfant du DAN et du NIPΣ®.

Certains enfants ont présenté des valeurs de NIPΣ® très élevées au cours de la procédure.

Dans l'analyse par Student apparié, on ne retrouve pas de variation significative ni du DAN moyen ni du NIPΣ® continu moyen en per procédure par rapport aux valeurs relevées en pré-procédure (tableau 4).

Figure 5 – DAN moyen et minimal par enfant au cours de la procédure.

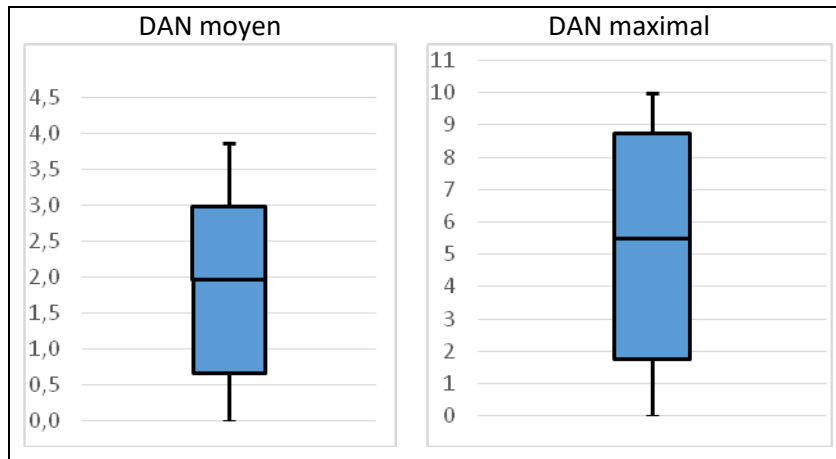


Figure 6 – NIPΣ® moyen et minimal par enfant au cours de la procédure.

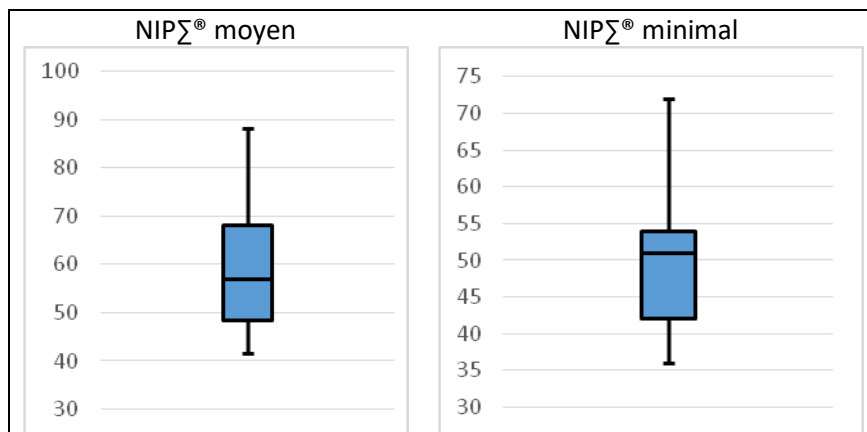


Tableau 4 – Comparaison des valeurs de DAN moyen et de NIPE continu moyen en pré et en per procédure.

Variables	pré-procédure	per-procédure	<i>p</i>
DAN moyen	1,23	1,80	0,39
NIPE moyen	60,2	57,2	0,2



#### 4. Devenir à moyen terme

Une majorité des enfants a présenté une dysplasie broncho-pulmonaire (61%), définie actuellement par une oxygène-dépendance après J28 de vie, ce qui est classique dans cette population de grands prématurés. Trois enfants ont eu une évolution favorable sans séquelle (23,1%). Un enfant a présenté à la fois une entérocolite ulcéro-nécrosante de stade 2, une hémorragie intraventriculaire stade 3 (infarctus veineux) et une leucomalacie péri-ventriculaire. Un enfant a présenté un pneumopéritoine à J2 de vie (7,7%). Un enfant a présenté une rétinopathie de stade 2 traitée par laser (7,7%). On comptait trois hémorragies intra-ventriculaires de grade 1 (23,1%). Une enfant est décédée à 3 mois de vie d'une Tétralogie de Fallot avec canal artériel persistant large très mal tolérés sur le plan respiratoire (7,7%). Cette cardiopathie était inopérable au vu du poids de l'enfant : la décision d'une limitation des thérapeutiques actives avait été prise.

#### D- Discussion

Cette étude pilote est la première description d'analgésie procédurale par dexmedetomidine chez des nouveau-nés prématurés lors d'une pose de cathéter épicutanéocave à notre connaissance. Jusqu'alors, les études publiées traitaient d'une analgésie continue par dexmedetomidine, chez des nouveau-nés intubés en ventilation invasive. Des études concernant l'utilisation de la dexmedetomidine chez des patients en respiration spontanée ont été publiées chez des enfants plus âgés non prématurés, notamment chez les enfants atteints de cardiopathies congénitales (81) (83). Cette étude est la première à évaluer la tolérance de ce médicament en pratique courante chez des patients non intubés ou intubés et dans l'objectif d'une analgésie-sédation courte.

Une des limites principales de cette étude est le faible effectif. Néanmoins, celui-ci est comparable à celui d'autres études menées dans cette population, comme celles de Shin *et al* (103), Munro *et al* (83) ou encore Barton *et al* (81). Un calcul d'effectif sera nécessaire lors d'études ultérieures à plus grande échelle.

Une autre limite est l'utilisation du NIPΣ®, alors que celle-ci n'est pas recommandée lors de l'administration de médicaments pouvant interagir avec le système nerveux autonome. Néanmoins, les recommandations du fabricant stipulent que l'utilisation de clonidine, molécule voisine de la dexmedetomidine, peut entraîner une augmentation des valeurs du NIPE mais n'empêche pas l'interprétation des variations de celles-ci.

Notre étude permet de décrire et d'évaluer la douleur lors de ce type de procédure. Cela nous permet également de faire un point sur les pratiques. Nous avons pris comme référence le travail de thèse du Dr Ros, soutenue en 2016, réalisé dans deux autres services du CHU de Bordeaux chez des enfants venant du même bassin de population. Dans cette étude, le terme et de poids médian à la naissance étaient de 31 SA et 1190 g respectivement. La moitié des enfants n'avait pas de soutien respiratoire, l'autre moitié bénéficiait soit d'un soutien par lunettes haut débit soit par CPAP (Pression Positive Continue nasale) à part égale. Les enfants étaient douloureux pendant un quart du temps avec le DAN (un tiers avec le NIPΣ® moyen). Les scores de douleurs obtenus étaient équivalents pour le maintien forcé et pour les piqûres, ce qui laisse à penser qu'une sédation ponctuelle avec une durée de vie courte n'est pas suffisante pour couvrir ce type de procédure.

L'analgésie procédurale pharmacologique lors de la pose de cathéters épicutanéocave est peu décrite. En 2014, Shin *et al* en Corée publiaient une étude pilote sur 12 enfants intubés ventilés d'âge médian de 26 SA et de poids médian de 825 g décrit l'utilisation de remifentanyl à deux dosages

différents (7 enfants avec 0.1 µg/kg/min et 5 enfants avec 0.25 µg/kg/min) en sédation de courte durée lors de la pose de cathéters épicutanéocave (103). L'évaluation de la douleur était réalisée à l'aide de l'échelle PIPP. Aucun épisode d'apnée ou de bradycardie n'a été rapporté dans le groupe faible dose, trois épisodes d'apnée et une bradycardie ont été relevés dans le groupe forte dose (respectivement 42.9% et 14,3%). Dans cette étude, le PIPP restait inférieur à 6 avec une diminution progressive durant toute la procédure dans le groupe forte dose, alors qu'il était supérieur à 6 avec une augmentation permanente dans le groupe faible dose. A notre connaissance, cette étude est la seule dans la littérature rapportant une proposition d'analgésie procédurale pharmacologique chez des nouveau-nés prématurés lors d'une pose de cathéter épicutanéocave. Notre étude est comparable en termes d'effectifs, mais l'objectif est avant tout descriptif.

L'étude d'Estowski *et al* montrait que les doses minimales requises de dexmedetomidine étaient de 0,2 µg/kg/h, alors que les doses maximales requises étaient plus élevées chez les nouveau-nés, de l'ordre de 0,6 µg/kg/h. Dans cette étude, seule la tolérance hémodynamique avait été évaluée, avec au moins un épisode d'hypotension chez 27% des enfants et des bradycardies chez 56% des nourrissons et 7% des nouveau-nés (88). Dans notre étude, un enfant a présenté plusieurs bradycardies fugaces et un épisode d'hypotension (7%). Une diminution significative de la fréquence cardiaque a été observée, de 7,6% en moyenne, comme l'ont déjà montré de précédentes études, notamment celle de Munro *et al* qui retrouvait une diminution moyenne de 7,2% de la fréquence cardiaque moyenne après administration de la dexmedetomidine, et celle de Chrysostomou *et al* qui retrouvait une diminution moyenne plus importante variant de 13 à 22% selon la posologie de dexmedetomidine utilisée (83) (81) (77). Néanmoins, cette diminution de la fréquence cardiaque n'était pas cliniquement significative dans notre étude pour la très grande majorité des enfants car, comme mentionné précédemment, seul un enfant a présenté des épisodes de bradycardie (7%). Par ailleurs, on ne relevait pas de différence significative pour la pression artérielle moyenne, l'oxymétrie de pouls et la fréquence respiratoire, ce qui laisse supposer que la stratégie proposée en termes d'analgésie était satisfaisante. Ces résultats semblent comparables à ceux de la littérature. Ils vont dans le sens de la sécurité, et laissent supposer une certaine efficacité.

Des études complémentaires sont nécessaires notamment pour définir la dose de charge optimale et la nécessité ou non d'une dose d'entretien durant le reste de la procédure. Dans l'étude de Barton *et al* en 2008, la dose moyenne était 1,5 µg/kg (de dexmedetomidine pour des procédures de 18 minutes ( $\pm$  12 minutes) et dans l'étude de Munro *et al*, elle était de 1,15 µg/kg/h pour des procédures de 104 minutes en moyenne (81) (83). Nous avons choisi d'utiliser des posologies de dexmedetomidine bien inférieures afin d'évaluer dans un premier temps la faisabilité et la tolérance de ce protocole de sédation en pratique courante. L'analyse en Student apparié permettait de s'affranchir de la variabilité inter-individuelle concernant l'évaluation subjective du DAN étant donné que chaque enfant était son propre témoin et ne montrait pas de variation significative des valeurs moyennes de DAN et de NIPΣ<sup>®</sup> continu, ce qui laisse supposer que l'analgésie per-procédure était suffisante.

Concernant l'évolution à long terme, l'étude EPIPAGE 2 retrouvaient des scores de survie de 59.1% à 25 SA, 75.3% à 26 SA et 93.6% entre 27 et 31 SA. La survie sans morbidité sévère était de 30% à 25 SA, 47,5% à 26 SA et 81,3% entre 27 et 31 SA. Dans notre étude, la survie globale était de 92,3% pour des enfants âgés de 26 à 34 SA, ce qui semble en accord avec les données de la littérature (104).

Des études complémentaires sont nécessaires afin de valider ces résultats sur un plus grand effectif, et d'évaluer l'efficacité de la dexmedetomidine dans cette indication, notamment dans le cadre d'une étude randomisée contre placebo.

## **E- CONCLUSION**

En conclusion, le recours à la dexmedetomidine pour l'analgésie procédurale du nouveau-né prématuré en ventilation spontané est une option thérapeutique séduisante, notamment chez les enfants de moins de 30 SA. Plusieurs études sur l'utilisation de la dexmedetomidine dans cette population vont dans le sens de la sécurité. Notre étude prospective observationnelle est la première à décrire l'administration de dexmedetomidine lors de la pose de cathéters épicutanéocave. Aucun événement majeur n'a été relevé tant sur le plan respiratoire qu'hémodynamique. Des études complémentaires sont nécessaires afin de d'évaluer l'efficacité et la posologie optimale de la dexmedetomidine dans cette indication.

## F- ANNEXES

### Annexe 1 – Note d'information aux parents

#### Page 1 :

#### NOTE D'INFORMATION AUX PATIENTS ET A LEURS PARENTS

#### ANALGESIE PAR DEXMEDETOMIDINE LORS DE LA POSE DE CATHETER EPICUTANEOCAVE

Madame, Monsieur,

Votre enfant a été inclus dans l'étude « Analgésie par Dexmedetomidine lors de la pose d'un cathéter épicutanéocave » lors de son séjour en Réanimation Néonatale.

Jusqu'alors, en pratique courante, les enfants nés prématurés avant 32 SA ne recevaient pas d'analgésie lors de la pose de cathéter épicutanéocave du fait du risque de fausse route lors de l'administration des solutions sucrées ou du risque d'apnée liée aux morphiniques.

La dexmedetomidine est un médicament déjà utilisé en pratique courante en réanimation néonatale, mais encore peu utilisé dans cette indication. Cette étude a pour but de l'évaluer dans ce contexte spécifique afin d'optimiser le confort des enfants nés prématurés lors de ces gestes nécessaires mais douloureux.

La participation à cette étude est strictement anonyme et ne nécessite pas de suivi ultérieur ni de bilan supplémentaire.

Après recueil oral de votre non opposition à l'exploitation des données collectées lors de la procédure, veuillez trouver ci-joint des informations complémentaires concernant cette étude.

#### Page 2

#### EVALUATION DE LA DOULEUR LORS DE LA POSE DE CATHETER EPICUTANEO-CAVE CHEZ DES NOUVEAU-NES PREMATURES RECEVANT UNE PREMEDIATION PAR DEXMEDETOMIDINE.

Les enfants nés prématurément, notamment avant 35 SA, sont régulièrement exposés à des soins douloureux répétés mais nécessaires durant les premières semaines de leur prise en charge en soins intensifs néonataux.

L'évaluation et la prise en charge de la douleur liée aux soins sont une des préoccupations principales des équipes de néonatalogie.

Il n'existe pas de recommandation formelle quant à la prise en charge médicamenteuse ou non médicamenteuse de la douleur aigue néonatale pour les nouveau-nés prématurés. Les traitements non médicamenteux tels que la succion non nutritive et/ou une solution sucrée sont les plus répandus. Néanmoins, chez l'enfant né grand prématuré n'ayant pas encore de réflexe de succion, ces mesures s'avèrent souvent peu satisfaisantes et parfois risquées (fausse route).

Les traitements médicamenteux couramment utilisés (morphine, midazolam, kétamine) peuvent être pris en défaut : délai d'action incertain, effet hémodynamique, dépression respiratoire, sédation insuffisante, absence d'analgésie...

La dexmedetomidine est un médicament ayant des effets sédatifs et analgésiants approuvé pour la prise en charge pré, per et postopératoire des patients adultes non intubés. Il y a, à présent,

plusieurs études et rapports d'expérience concernant cette molécule chez les nouveau-nés prématurés et ceux-ci vont dans le sens de l'efficacité et de la sécurité.

Nous proposons l'évaluation de la douleur lors de la pose de cathéter percutané épicutanéocave chez des nouveau-nés prématurés de moins de 35 SA ayant reçu une prémédication par dexmedetomidine.

Protocole :

Ces nouveau-nés de moins de 35 SA reçoivent une injection de dexmedetomidine (0,05 µg/kg IV sur 10 minutes) avant mise en place d'un cathéter veineux épicutanéocave.

Les critères d'inclusion sont : nouveau-nés de moins de 35 SA nécessitant la pose d'un cathéter central pour soutien nutritionnel parentéral ou traitement intraveineux prolongé.

Les critères d'exclusion sont : une défaillance neurologique, l'utilisation des curares, une instabilité hémodynamique.

Le monitoring cardio-respiratoire continu (fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, saturation pulsée d'oxygène) habituel est poursuivi et relevé lors de la pose de cathéter ainsi que les deux composantes du NIPΣ® (continu moyenné et instantané) et les scores DAN et COMFORT-B, toutes les 5 minutes et à chaque étape de la pose du cathéter (pose du garrot, piqûre, insertion du cathéter, pansement).

Annexe 2 - Feuille de relevé

recto

**PREMEDICATION PAR DEXMEDETOMIDINE POUR LA POSE DE CATHETER  
EPICUTANEOCAVE CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE.**

**Exclusion :** état neurologique empêchant l'évaluation clinique de la douleur, curarisation, instabilité hémodynamique.

Posologie : 0,5 µg/kg en IV sur 10 mn.

1ml=100µg

Prendre 0.5 ml dans 50 ml de G5% (1ml=1µg)

Administrer 0.5 ml/kg

Age (J) :

Étiquette

Age gestationnel :

Poids :

Mode de ventilation:

Traitements en cours:

verso

évènement	temps	FC	FR	FIO2	SaO2	PAs	PAd	PAm	ComfortB	DAN	NIP $\Sigma$ continu	NIP $\Sigma$ instantané
	M-15											
début injection	M-10											
	M-5											
fin injection	M-0											
	M+5											
	M+10											
	M+15											
	M+20											
	M+25											
	M+30											
	M+35											
	M+40											
	M+45											
	M+50											
	M+55											
	M+60											
	M+65											
	M+70											
	M+75											
	M+80											
	M+85											
	M+90											
	M+95											
	M+100											
	M+105											
	M+110											
	M+115											
	M+120											

Le recueil est arrêté 15 mn après la fin de la pose du cathéter.

DAN

REPONSES FACIALES

0 Calme

1 Pleurésie avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux

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

MOUVEMENTS DES MEMBRES

0 Calmes ou mouvements doux

pedalage, écartement des orteils, membres inférieurs raides et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait :

1 Légers, intermittents avec retour au calme

2 Modérés

3 Très marqués, permanents

EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR

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

### Annexe 3 - Echelle de cotation du DAN

		COTATION
		Geste
<b>REPONSES FACIALES</b>		
• Calme	0	
• Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux.	1	
• Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : Contraction des paupières, froncement des sourcils, ou accentuation du sillon naso-labiaux.		
- Légers, intermittents avec retour au calme	2	
- Modérés	3	
- Très marqués, permanents	4	
<b>MOUVEMENTS DES MEMBRES</b>		
• Calmes ou mouvements doux	0	
• Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raides et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait.		
- Légers, intermittents avec retour au calme	1	
- Modérés	2	
- Très marqués, permanents	3	
<b>EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR</b>		
• Absence de plainte	0	
• Gémit brièvement. Pour l'enfant intubé, semble inquiet.	1	
• Cris intermittents. Pour l'enfant intubé, mimique de cris intermittents.	2	
• Cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé, mimique de cris constant.	3	
<b>TOTAL :</b>		

### G- LEXIQUE

ANI : Analgesia Nociception Index

BIS : Index Bispectral

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

CRIB : Clinical Risk Index for Babies

DAN : Douleur Aigue du Nouveau-né

ECG : Electrocardiogramme

EDIN : Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-Né

FC : Fréquence Cardiaque

FiO2 : Fraction inspiratoire en oxygène

FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

FR : Fréquence Respiratoire

NIDCAP : Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program

NFSC : Neonatal Facial Coding System

NIPΣ® : Newborn Infant Parasympathetic Evaluation

NIRS : Near Infrared Spectroscopy

PA(M) : Pression Artérielle (Moyenne)

PIPP : Premature Infant Pain Profile

PPCN : Pression Positive Continue Nasale

SA : Semaines d'Aménorrhée

SaO2 : Saturation en oxygène

SNA : Système Nerveux Autonome

VFC : Variabilité de la Fréquence Cardiaque

## H- BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. jonckheere JD, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment. In: 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2011. p. 7747–50.
3. 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.
4. Chrysostomou C, Schulman SR, Castellanos MH, Cofer BE, Mitra S, Rocha MG da, et al. A Phase II/III, Multicenter, Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study of Dexmedetomidine in Preterm and Term Neonates. *J Pediatr*. 2014 Feb 1;164(2):276–82.e3.
5. McPherson C. Sedation and Analgesia in Mechanically Ventilated Preterm Neonates: Continue Standard of Care or Experiment? *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2012;17(4):351–64.
6. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, Ransom JL, Carlos RQ, Dimaguila MAVT, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2012 Jul;17(3):252–62.
7. O'Mara K, Gal P, Ransom JL, Jr JEW, Carlos RQ, Dimaguila MAV, et al. Successful Use of Dexmedetomidine for Sedation in a 24-Week Gestational Age Neonate. *Ann Pharmacother*. 2009 Oct 1;43(10):1707–13.
8. fichier\_these\_importance\_de\_la\_douleur\_en\_mg\_sebastien\_mak5fc3a.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 11]. Available from: [http://www.sfm.org/data/generateur/generateur\\_fiche/1296/fichier\\_these\\_importance\\_de\\_la\\_douleur\\_en\\_mg\\_sebastien\\_mak5fc3a.pdf](http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/1296/fichier_these_importance_de_la_douleur_en_mg_sebastien_mak5fc3a.pdf)
9. THESE\_MEUNIER.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 11]. Available from: [http://www.medecinegencreteil.net/wp\\_creteil/wp-content/uploads/2011/10/THESE\\_MEUNIER.pdf](http://www.medecinegencreteil.net/wp_creteil/wp-content/uploads/2011/10/THESE_MEUNIER.pdf)
10. 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.
11. Kanold PO. Subplate neurons: crucial regulators of cortical development and plasticity. *Front Neuroanat*. 2009;3:16.
12. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2005 juillet;6(7):507–20.
13. 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.
14. Fitzgerald M, Jennings E. The postnatal development of spinal sensory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 6;96(14):7719–22.
15. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, et al. Early Experience Alters Brain Function and Structure. *Pediatrics*. 2004 Apr 1;113(4):846–57.



16. 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.
17. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):110–24.
18. Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Picuch R, Glidden DV, Partridge JC, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2005 Nov;147(5):609–16.
19. Counsell SJ, Edwards AD, Chew ATM, Anjari M, Dyet LE, Srinivasan L, et al. Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. *Brain*. 2008 Dec 1;131(12):3201–8.
20. 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.
21. Grunau RE. Neonatal Pain in Very Preterm Infants: Long-Term Effects on Brain, Neurodevelopment and Pain Reactivity. *Rambam Maimonides Med J [Internet]*. 2013 Oct 29 [cited 2016 Dec 25];4(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820298/>
22. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, Pineda R, Newnham C, Tjoeng TH, et al. NICU Stress Is Associated with Brain Development in Preterm Infants. *Ann Neurol*. 2011 Oct;70(4):541–9.
23. Vinall J, Miller SP, Chau V, Brummelte S, Synnes AR, Grunau RE. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1374–81.
24. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol*. 2002 Sep;29(3):373–94, vii – viii.
25. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. DAN : une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. *Arch Pédiatrie*. 1997 juillet;4(7):623–8.
26. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 1997 Jul;4(7):623–8.
27. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993 May;76(5):1072–8.
28. Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Sep;83(2):F143–7.
29. Powers KS, Nazarian EB, Tapyrik SA, Kohli SM, Yin H, van der Jagt EW, et al. Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1666–74.
30. ANI - Analgesia Nociception Index [Internet]. MDoloris. [cited 2017 Jan 28]. Available from: <https://www.mdoloris.com/technologies/ani-analgesia-nociception-index/>

31. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol.* 2008 Feb;77(2):174–82.
32. 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.
33. Electrophysiology TF of the ES of C the NAS of P. Heart Rate Variability. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043–65.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Jeanne M, Logier R, Jonckheere JD, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2009. p. 1840–3.
40. 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). *BJA Br J Anaesth.* 2013 Sep 1;111(3):453–9.
41. 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. *BJA Br J Anaesth.* 2015 Dec 1;115(6):890–5.
42. Alexandre C, De Jonckheere J, Rakza T, Mur S, Carette D, Logier R, et al. Impact du cocooning et de la voix humaine sur le système nerveux autonome (SNA) de l'enfant grand prématuré. *Arch Pédiatrie.* 2013 Sep;20(9):963–8.
43. Anand KJS, Sippell WG, Aynsley-Green A. PAIN, ANAESTHESIA, AND BABIES. *The Lancet.* 1987 Nov 21;330(8569):1210.
44. 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.

45. Courtois E, Cimerman P, Dubuche V, Goiset M-F, Orfèvre C, Lagarde A, et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EPIPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud*. 2016 mai;57:48–59.
46. Cruz M d., Fernandes A m., Oliveira C r. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain*. 2016 avril;20(4):489–98.
47. Courtois E, Droutman S, Magny J-F, Merchaoui Z, Durrmeyer X, Roussel C, et al. Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EPIPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud*. 2016 juillet;59:79–88.
48. Pediatrics AA of, Surgery C on F and N and S on, Medicine S on A and P, Society CP, Committee F and N. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2006 Nov 1;118(5):2231–41.
49. Medicine COFAN and SOAAP. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016 Feb 1;137(2):e20154271.
50. McKechnie L, Levene M. Procedural pain guidelines for the newborn in the United Kingdom. *J Perinatol*. 2007 Sep 13;28(2):107–11.
51. Ballantyne M, McNair C, Ung E, Gibbins S, Stevens B. A randomized controlled trial evaluating the efficacy of tetracaine gel for pain relief from peripherally inserted central catheters in infants. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. 2003 Dec;3(6):297–307.
52. Moore J. No more tears: a randomized controlled double-blind trial of Amethocaine gel vs. placebo in the management of procedural pain in neonates. *J Adv Nurs*. 2001 May;34(4):475–82.
53. Als H, Lawhon G, Brown E, Gibes R, Duffy FH, McAnulty G, et al. Individualized Behavioral and Environmental Care for the Very Low Birth Weight Preterm Infant at High Risk for Bronchopulmonary Dysplasia: Neonatal Intensive Care Unit and Developmental Outcome. *Pediatrics*. 1986 Dec 1;78(6):1123–32.
54. Als H. A Synactive Model of Neonatal Behavioral Organization: *Phys Occup Ther Pediatr*. 1986 Jan 1;6(3-4):3–53.
55. Moody C, Callahan TJ, Aldrich H, Gance-Cleveland B, Sables-Baus S. Early Initiation of Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) Reduces Length of Stay: A Quality Improvement Project. *J Pediatr Nurs Nurs Care Child Fam*. 2017 Jan 1;32:59–63.
56. Liaw J-J, Yang L, Ti Y, Blackburn ST, Chang Y-C, Sun L-W. Non-nutritive sucking relieves pain for preterm infants during heel stick procedures in Taiwan. *J Clin Nurs*. 2010 Oct 1;19(19-20):2741–51.
57. Bueno M, Yamada J, Harrison D, Khan S, Ohlsson A, Adams-Webber T, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag J Can Pain Soc*. 2013;18(3):153–61.
58. Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008435.pub2/abstract>

59. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004950.pub3/abstract>
60. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011219.pub3/abstract>
61. Baarslag MA, Allegaert K, Anker JNVD, Knibbe CAJ, Dijk MV, Simons SHP, et al. Paracetamol and morphine for infant and neonatal pain; still a long way to go? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Jan 2;10(1):111–26.
62. Rushforth JA, Griffiths G, Thorpe H, Levene MI. Can topical lignocaine reduce behavioural response to heel prick? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995 Jan;72(1):F49–51.
63. Larsson BA, Jylli L, Lagercrantz H, Olson GL. Does a local anaesthetic cream (EMLA) alleviate pain from heel-lancing in neonates? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995 Nov 1;39(8):1028–31.
64. 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 1;115(6):1494–500.
65. Loepke AW. Developmental neurotoxicity of sedatives and anesthetics: a concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2010 Mar;11(2):217–26.
66. 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. *The Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1673–82.
67. Rao R, Sampers JS, Kronsberg SS, Brown JV, Desai NS, Anand KJS. Neurobehavior of preterm infants at 36 weeks postconception as a function of morphine analgesia. *Am J Perinatol*. 2007 Oct;24(9):511–7.
68. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early Exposure to Anesthesia and Learning Disabilities in a Population-Based Birth Cohort. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):796–804.
69. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, Veenhuizen M, Bruens M, Sinnema G, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):805–12.
70. Bashir RA, Swarnam K, Vayalthrikkovil S, Yee W, Soraisham AS. Association between Peripherally Inserted Central Venous Catheter Insertion Site and Complication Rates in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016 Aug;33(10):945–50.
71. PGTM\_dexmedetomidine\_évaluation sommaire\_20101021 - Dexmedetomidine\_pediatrie\_et\_SI\_adulte\_ES\_20101021.pdf [Internet]. [cited 2016 Dec 19]. Available from: [http://pgtm.org/documentation/FSW/Dexmedetomidine\\_pediatrie\\_et\\_SI\\_adulte\\_ES\\_20101021.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Dexmedetomidine_pediatrie_et_SI_adulte_ES_20101021.pdf)

72. Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, Libenson MH. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr Anaesth*. 2009 Dec;19(12):1175–83.
73. Petroz GC, Sikich N, James M, van Dyk H, Shafer SL, Schily M, et al. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology*. 2006 Dec;105(6):1098–110.
74. Díaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2007 Sep;8(5):419–24.
75. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth*. 2008 May 1;100(5):697–700.
76. Potts AL, Warman GR, Anderson BJ. Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. *Pediatr Anesth*. 2008 Oct;18(8):722–30.
77. Chrysostomou C, Sanchez De Toledo J, Avolio T, Motoa MV, Berry D, Morell VO, et al. Dexmedetomidine use in a pediatric cardiac intensive care unit: can we use it in infants after cardiac surgery? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2009 Nov;10(6):654–60.
78. Mason KP, Zgleszewski SE, Dearden JL, Dumont RS, Pirich MA, Stark CD, et al. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):57–62, table of contents.
79. Koroglu A, Teksan H, Sagir O, Yucel A, Toprak HI, Ersoy OM. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):63–7, table of contents.
80. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005 Jul;6(4):435–9; quiz 440.
81. Barton KP, Munoz R, Morell VO, Chrysostomou C. Dexmedetomidine as the primary sedative during invasive procedures in infants and toddlers with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2008 Nov;9(6):612–5.
82. Shukry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. *Paediatr Anaesth*. 2007 Jun;17(6):581–3.
83. Munro HM, Tirota CF, Felix DE, Laguereuela RG, Madril DR, Zahn EM, et al. Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. *Paediatr Anaesth*. 2007 Feb;17(2):109–12.
84. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 mai;4(5):619–27.
85. Roback MG, Carlson DW, Babl FE, Kennedy RM. Update on pharmacological management of procedural sedation for children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Mar;29 Suppl 1:S21–35.

86. Hammer GB, Drover DR, Cao H, Jackson E, Williams GD, Ramamoorthy C, et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg*. 2008 Jan;106(1):79–83, table of contents.
87. Lam F, Bhutta AT, Tobias JD, Gossett JM, Morales L, Gupta P. Hemodynamic Effects of Dexmedetomidine in Critically Ill Neonates and Infants With Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2012 Oct 1;33(7):1069–77.
88. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of Dexmedetomidine Dosing and Safety in Neonates and Infants. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2015;20(2):112–8.
89. Walker J, Maccallum M, Fischer C, Kopcha R, Saylor R, McCall J. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2006 Apr;27(2):206–10.
90. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique A-M, Schmitt CG, Orr RA, Casta A, et al. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2006 Mar;7(2):126–31.
91. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J*. 2004 May;97(5):451–5.
92. Duan X, Li Y, Zhou C, Huang L, Dong Z. Dexmedetomidine provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Oct 1;58(9):1121–6.
93. Wang Y, Han R, Zuo Z. Dexmedetomidine–induced neuroprotection: is it translational? *Transl Perioper Pain Med*. 2016;1(4):15–9.
94. Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol*. 2017 Mar;60:102–16.
95. Wei Y, Hu J, Liang Y, Zhong Y, He D, Qin Y, et al. Dexmedetomidine pretreatment attenuates propofol-induced neurotoxicity in neuronal cultures from the rat hippocampus. *Mol Med Rep*. 2016 Oct 1;14(4):3413–20.
96. WANG Y, WU C, HAN B, XU F, MAO M, GUO X, et al. Dexmedetomidine attenuates repeated propofol exposure-induced hippocampal apoptosis, PI3K/Akt/Gsk-3 $\beta$  signaling disruption, and juvenile cognitive deficits in neonatal rats. *Mol Med Rep*. 2016 Jul;14(1):769–75.
97. Wang Y, Han R, Zuo Z. Dexmedetomidine post-treatment induces neuroprotection via activation of extracellular signal-regulated kinase in rats with subarachnoid haemorrhage. *BJA Br J Anaesth*. 2016 Mar;116(3):384–92.
98. Ren X, Ma H, Zuo Z. Dexmedetomidine Postconditioning Reduces Brain Injury after Brain Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016 Jun 1;11(2):238–47.
99. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(2):R38.

100. Ding L, Zhang H, Mi W, Wang T, He Y, Zhang X, et al. Effects of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and postoperative cognitive function of patients after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jul 15;8(7):11388–95.
101. Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, Bachl M, Blobner M, Hildt E, et al. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*. 2003 Feb;96(2):524–31, table of contents.
102. Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg*. 1996 Mar;82(3):544–50.
103. Shin SH, Kim H-S, Lee J, Choi KY, Lee JH, Kim E-K, et al. A comparative study of two remifentanyl doses for procedural pain in ventilated preterm infants: a randomized, controlled study\*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2014 Jun;15(5):451–5.
104. 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.

## **ETUDE DE TOLERANCE D'UNE PREMEDICATION PAR DEXMEDETOMIDINE LORS DE LA POSE DE CATHETER EPICUTANEO-CAVE CHEZ DES NOUVEAU-NES PREMATURES.**

**INTRODUCTION :** Les enfants nés prématurément sont régulièrement exposés à des soins douloureux répétés mais nécessaires, notamment la pose d'un cathéter épicutanéocavel dans les premiers jours de vie pour soutien nutritionnel parentéral. Il n'existe pas de recommandation formelle quant à la prise en charge de la douleur aiguë néonatale procédurale pour les nouveau-nés prématurés en France. La dexmedetomidine est un agoniste  $\alpha_2$  adrénergique très sélectif ayant des effets sédatifs et analgésiants puissants. Plusieurs études concernant l'utilisation de cette molécule chez les nouveau-nés prématurés vont dans le sens de l'efficacité et de la sécurité. **OBJECTIF :** Evaluer la tolérance d'une prémédication par dexmedetomidine lors des poses de cathéters épicutanéocaves en réanimation néonatale chez les nouveau-nés prématurés. **METHODE :** L'analgésie par dexmedetomidine était réalisée sur le cathéter veineux ombilical à la dose de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV sur 10 minutes. L'évaluation de la tolérance cardio-respiratoire était faite grâce au monitoring continu par le scope. L'évaluation de la douleur était réalisée par l'échelle DAN (Douleur Aigue du Nouveau-né) et par l'indice NIP $\Sigma^{\circ}$ . **RESULTATS :** Quatorze recueils ont été analysés, le poids de naissance moyen était de 1106,5 g pour un terme moyen de 28 SA et 6 jours. Aucun incident majeur n'a été relevé. La fréquence cardiaque était diminuée de façon significative en per procédure ( $p = 0,028$ ). Il n'y avait pas de différence significative sur les valeurs mesurées en pré et en per-procédure pour la pression artérielle moyenne, la fréquence respiratoire et l'oxymétrie de pouls, ni pour le DAN moyen ( $p = 0,39$ ) ou le NIP $\Sigma^{\circ}$  continu moyen ( $p = 0,2$ ). **CONCLUSION :** L'analgésie procédurale du nouveau-né prématuré par dexmedetomidine est une option thérapeutique séduisante, notamment chez les enfants en ventilation spontanée. Des études complémentaires sont nécessaires afin de d'évaluer l'efficacité et la posologie optimale de la dexmedetomidine dans cette indication.

## **TOLERANCE OF DEXMEDETOMIDINE PROCEDURAL ANALGESIA DURING PERCUTANEOUS CATHETER INSERTION IN PRETERM NEONATES.**

**INTRODUCTION:** Preterm neonates are exposed to repeated painful but necessary procedures during the first weeks of their life in neonatal intensive care unit, such as percutaneous central venous catheter insertion for parenteral nutrition support. Guidelines for management of acute procedural pain in preterm infants are lacking in France. Dexmedetomidine is a highly selective  $\alpha_2$  adrenergic agonist with potent sedative and analgesic effects. Several authors investigated the use of dexmedetomidine in preterm neonates, and concluded to safety and efficacy. **OBJECTIVE:** To assess hemodynamic and respiratory tolerance of procedural analgesia by dexmedetomidine for percutaneous venous catheter insertion in neonatal intensive care unit. **METHODS:** Neonates received a loading dose of 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of dexmedetomidine, performed during 10 minutes on a pre-existing venous catheter (peripheral or umbilical). Hemodynamic response was assessed by a routine continuous monitoring. Pain assessment was performed using the DAN scale (Douleur Aigue du Nouveau-né) and the NIP $\Sigma^{\circ}$  monitor. **RESULTS:** Fourteen data collection were analyzed, with a mean weight 1106.5 g and a mean term of 28 SA and 6 days. There was no significant adverse effect. There was a significant reduction in heart rate during the procedure ( $p = 0,028$ ). There was no significant change from baseline mean values of blood pressure, respiratory rate, pulse oximetry, nor for mean values of DAN ( $p = 0,39$ ) or continuous NIP $\Sigma^{\circ}$  ( $p = 0,2$ ). **CONCLUSION:** Dexmedetomidine can be a seducing alternative for procedural analgesia in preterm neonate, especially those with non-invasive respiratory support. Further investigations are required to determine optimal dose and efficacy of dexmedetomidine in this setting.

### **MOTS CLES :**

- 1- dexmedetomidine
- 2- douleur
- 3- prématuré
- 4- cathéter épicutanéocave
- 5- analgésie

Discipline : Pédiatrie

CHU Bordeaux Pellegrin, place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux – UFR Médecine Bordeaux.