



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 N° 229

**SEDATION ET ANTALGIE EN NEONATALOGIE
REVUE DE LA LITTERATURE ET ETUDE OBSERVATIONELLE**

THESE

Présentée

A l'université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 27 Octobre 2014

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claire-Adela BENAHMED

Née le 14/12/1985 à Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieux	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryplin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie

Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Foumeret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Arnaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard	Jean-Christophe	gynécologie médicale
Rossetti	Yves	Réanimation ; médecine d'urgence
Rouvière	Olivier	Physiologie
Saoud	Mohamed	Radiologie et imagerie médicale
Schaeffer	Laurent	Psychiatrie d'adultes
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Wattel	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury pour avoir accepté de participer à la soutenance de cette thèse en commençant par Monsieur le Pr Claris pour avoir accepté de présider le jury. Merci de m'accueillir dans votre service de néonatalogie. J'espère être à la hauteur de votre confiance.

Merci au Pr Sylvie Di-Filippo pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour m'avoir appris les bases de cette spécialité si passionnante qu'est la cardio-pédiatrie. Mon passage au sein de votre service a été pour moi très instructif tant sur le plan scientifique que humain.

Merci au Pr Kassaï de me faire l'honneur de participer à cette soutenance.

Je tiens à remercier le Dr Plaisant pour son soutien précieux, sa disponibilité et ses conseils lors des moments les plus critiques de la réalisation de cette thèse. Merci pour les longues heures de recueil de données économisées par ses connaissances en informatique.

Merci au Dr Huu Kim An NGuyen pour m'avoir proposé ce sujet, pour m'avoir fait confiance, pour ses conseils et ses relectures attentives.

Merci au Dr Murielle Rabilloud et à Benjamin Riche, du laboratoire de bio-statistiques. Benjamin Riche, votre disponibilité et votre réactivité, sont pour beaucoup dans l'aboutissement de cette thèse.

J'adresse toute ma gratitude au Dr Mohy, médecin de la douleur à Saint-Denis de la réunion, pour avoir accepté de relire à la dernière minute ma thèse. Merci pour vos conseils.

Merci à toi Guillaume, pour ton aide précieuse tout au long de la réalisation de cette thèse, pour les longues heures de recueil de données dans le service de néonatalogie. Merci aussi et surtout d'être celui que tu es, de me soutenir et de m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés. Merci pour le chemin magnifique que

nous parcourons ensemble, qu'il soit encore très long. Merci pour tous ces rires dont tu parsèmes ma vie. Merci de rendre ma vie si belle.

Merci à ma famille.

Merci à mon père et à mon frère, Iannis, pour leur soutien sans faille à travers toutes les étapes de ma vie. Vous êtes mon ciment. Sans vous rien n'est possible.

Une pensée pour vous les jurassiens : Jean-Yves et Jacqueline, merci pour votre gentillesse, Benoit et Simon, merci pour la découpe du saucisson pendant la rédaction de cette thèse (!) . J'ai beaucoup apprécié les bons moments que nous avons passé à la Réunion entre deux pages de thèse.

Je pense aussi à ma grand mère jurassienne, qui me manque, et aux autres membres de ma famille : les Lyonnais, Alain, Pierre, Valentine, et les parisiens, Fanfan, Manu, Aurélien, Juliette. Je n'oublie pas ma grand-mère berbère et toute ma famille au grand complet.

Merci à Claire pour ses conseils, sa disponibilité, et sa relecture si attentive de ma thèse.

Une pensée aussi pour la petite Lucie.

Je pense aussi à ceux qui m'ont si bien accueilli dans leur famille : Didier, Nathalie, Jacqueline, Alexandre, Richard et Delphine.

Je tiens à remercier spécialement tous mes amis, sans qui je serais bien malheureuse et avec qui je regrette si souvent de ne pas passer plus de temps.

Géraldine, merci d'être là depuis toutes ces années, merci d'être celle que tu es, de ton écoute attentive et de tes conseils avisés.

Peggy K, merci pour ta douceur, ton humour, ton enthousiasme... et tes brunchs !

Eda, ma sœur, je pense à toi. Notre chemin a commencé très tôt et sera encore long.

Nina, merci pour les bons moments que nous passons ensemble, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres. Ton passage à la Réunion a été un vrai bonheur.

Je n'oublie pas Peggy T, ses bons conseils et la dégustation du fromage portugais, Létricia mon amie d'enfance et pour la vie, Greg violoniste cuisinier et coréen à ses heures perdues, bravo pour toutes ces choses que tu entreprend et pour les projets à venir ; Stéphane et sa blessure d'éléphant, Sophie et son coup de soleil... Yaya ! Ils comprendront ; Cyrielle, Thomas et Amaury, Séverine et Loïc, Adrien, Mathieu, Mario, Kevin, merci pour ta réactivité dans les moments les plus critiques de cette thèse ; Anna, Marie-Laure, Aurélie, Samuel, Laurine, Cathy, Anaïs... et la liste est encore longue. Vous avez tous une place importante dans ma vie.

Pensée toute spéciale pour la belle petite Eva : Bienvenue !

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour mon ange gardien, celle qui guide mes pas jour après jour, et qui doit être fière de moi aujourd'hui : ma mère.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

ABREVIATIONS UTILISEES

AG = Age gestationnel
AGN = Age gestationnel de naissance
AMM = Autorisation de mise sur le marché
DAN = Douleur aigue du Nouveau-né (échelle)
DN = Date de naissance
EDIN = Echelle Douleur et Inconfort du Nouveau-né
EEG = Electro-encéphalogramme
EMG = Electro-myogramme
FC = Fréquence cardiaque
FR = Fréquence respiratoire
G6PG = Glucose 6 –Phosphate Déshydrogénase
HIV = Hémorragie intra-ventriculaire
IM = Intra-musculaire
IRM = Imagerie par résonance magnétique
IV = Intra-veineux
IVD = Intra-veineux direct
LMPV = Leuco-malacie peri-ventriculaire
NIPS = Neonatal Infant Pain scale (échelle de douleur)
NIRS = Near Infra-Red Spectroscopy
PIPP = Premature Infant Pain Profile (échelle de douleur)
PO = per os
PN = Poids de naissance
RAU = Rétention aigue d'urines
RCIU = Retard de croissance intra-utérin
SC = Sous-cutané
SNN = Succion non nutritive (voir antalgie non médicamenteuse)
SpO2 = Mesure transcutanée de la saturation en Oxygène.
TA = Tension artérielle
VVC = Voie veineuse centrale

INTRODUCTION	22
LA SEDATION ET L'ANTALGIE EN NEONATOLOGIE REVUE DE LA LITTERATURE	25
METHODES	26
LA DOULEUR EN NEONATOLOGIE.....	26
1. Le nouveau-né est capable d'éprouver la douleur.....	27
1.1. 1980 : les premiers travaux de JKS Anand.....	27
1.2. Rappels de la neurophysiologie de la douleur	28
1.3. Le développement des voies nociceptives chez le fœtus.....	30
1.4. Etudes fonctionnelles plus récentes.....	32
2. Une sensibilité accrue à la douleur en période néonatale ?	33
2.1. Un seuil de douleur abaissé chez le nouveau-né ?.....	33
2.2. Une hyperalgésie dans les suites de douleur répétées ?	34
3. Différents types de réponses à la douleur	35
3.1. Les réponses physiologiques	35
3.2. Les réponses comportementales	36
3.3. Les réponses métaboliques	37
4. Sources de douleur en néonatalogie.....	38
4.1. La douleur aiguë/procédurale	38
4.2. La douleur chronique ou l'inconfort.....	39
5. L'évaluation de la douleur en néonatalogie	40
5.1. Principales échelles d'évaluation de la douleur du nouveau-né	40
5.2. Limites de ces échelles de douleur	42
5.3. Conclusion	44
6. La douleur et le stress en période néonatale : des conséquences à court et à long terme ?	45
6.1. Conséquences possibles à court terme	45
6.2. Douleur et stress en période néonatale, des conséquences à long terme ?.....	45
6.2.1. Etudes chez l'homme	46

6.2.2.	Etudes chez l'animal	46
6.2.3.	Des conséquences sur le développement psycho-moteur ?	47
7.	Conclusion	48
L'ANTALGIE ET LA SEDATION EN NEONATALOGIE		49
1.	La prescription hors AMM	49
2.	Des raisons à l'insuffisance d'études chez le nouveau-né ?	50
2.1.	Des raisons pratiques	51
2.2.	Des raisons éthiques.....	52
2.3.	Des raisons économiques ?	52
3.	Quelle est la pratique ?.....	52
4.	Apport des recommandations existantes.....	53
5.	Prévention	63
6.	Antalgie non médicamenteuse.....	64
6.1.	Les solutions sucrées orales.....	64
6.2.	La succion non-nutritive	65
6.3.	L'allaitement maternel et le lait maternel.....	66
6.4.	Le peau à peau et les soins Kangourou.....	66
6.5.	L'emballotement et le regroupement en flexion	66
6.6.	La saturation sensorielle.....	66
MOLECULES ANTALGIQUES ET SEDATIVES EN NEONATOLALOGIE: DONNEES DE LA LITTERATURE		69
1.	Les molécules antalgiques	69
1.1.	Les opioïdes	69
1.1.1.	Caractéristiques générales	69
1.1.2.	Mécanisme d'action	70
1.1.3.	Effets secondaires des morphiniques.....	70
1.1.4.	Tolérance et dépendance	71
1.1.5.	Morphine	72
1.1.6.	Fentanyl	81

1.1.7.	Sufentanil	85
1.1.8.	Alfentanil (Rapifen ®).....	85
1.1.9.	Remifentanil (Ultiva ®).....	86
1.1.10.	La méthadone : une piste à explorer ?	86
1.1.11.	Nalbuphine	87
1.1.12.	L'utilisation des opioïdes sous forme de NCA- NPCA	88
1.1.13.	Conclusion sur les opioïdes	89
1.2.	La kétamine	92
1.2.1.	Caractéristiques.....	92
1.2.2.	Effets indésirables à court terme	92
1.2.3.	Effets à long terme : un débat toujours en cours.....	93
1.2.4.	Utilisation recommandée.....	94
1.3.	Une piste à explorer : la dexmedetomidine	95
2.	Les molécules sédatives	97
2.1.	Le midazolam (Hypnovel ®) : un sédatif, non antalgique	97
2.1.1.	Pharmacocinétique/pharmacodynamie.....	97
2.1.2.	Efficacité	99
2.1.3.	Effets secondaires	99
2.1.4.	Effet sur les lésions neurologiques à court terme.....	100
2.1.5.	Revue de la littérature Cochrane	101
2.1.6.	Impact sur le développement neurologique à long terme.....	102
2.1.7.	Doses recommandées	103
2.2.	Le propofol (Diprivan®)	105
2.3.	Chloral hydrate.....	105
3.	Les autres antalgiques.....	106
3.1.	Paracétamol (acetaminophen).....	106
3.2.	AINS (Anti Inflammatoires non stéroïdiens).....	108
4.	Antalgie locorégionale.....	108
4.1.	Les anesthésiques topiques.....	108

4.2. La lidocaine	109
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE OBSERVATIONNELLE RETROSPECTIVE DE LA PRISE EN CHARGE POST-OPERATOIRE DANS UN SERVICE DE NEONATOLOGIE DE NIVEAU 3	110
INTRODUCTION	111
OBJECTIFS	112
1. Objectif principal	112
2. Objectifs secondaires.....	112
METHODES	112
1. Population étudiée	113
2. Recueil des données	113
2.1. Données démographiques.....	115
2.2. Recueil sur la totalité du séjour	115
2.2.1. Chirurgies du patient durant son séjour	115
2.2.2. Dates et heures de début et de fin des antalgiques et sédatifs utilisés en continu	116
2.2.3. Dates et heures de début et de fin de ventilation.	116
2.2.4. Durée d'hospitalisation totale et en réanimation, pour ce séjour	116
2.2.5. Survenue d'effets indésirables potentiellement attribuables aux molécules sédatives et antalgiques.	116
2.3. Recueil sur les 7 premiers jours post-opératoires	117
3. Analyses effectuées	119
3.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	119
3.2. Utilisation des scores de douleur en post-opératoire (sur la période des 7 premiers jours post-opératoires).....	119
3.3. Profil d'évolution des scores de douleur (sur la période des 7 premiers jours post-opératoires)	119
3.4. Antalgiques utilisés.....	119
3.4.1. Sur la totalité du séjour	119
3.4.2. Sur la période des 7 premiers jours post-opératoires	119

3.5.	Effets indésirables médicamenteux (sur la totalité du séjour).....	120
3.6.	Durée de ventilation (sur la totalité du séjour).....	120
3.7.	Durée d'hospitalisation : totale / en réanimation.....	120
3.8.	Analyse à la recherche de facteurs de risque liés à l'échec de la prise en charge antalgique.....	120
4.	Méthodes statistiques.....	122
RESULTATS		123
1.	Etude descriptive.....	123
1.1.	Population étudiée.....	123
1.2.	Type de chirurgie.....	125
1.3.	Scores et contrôle de la douleur	128
1.3.1.	Fréquence de réalisation des scores de douleur EDIN et DAN.....	128
1.3.2.	Nombre de scores réalisés, par jour post-opératoire	130
1.3.3.	Taux de contrôle de la douleur selon EDIN et DAN.....	131
1.4.	Antalgie et sédation utilisée.....	135
1.4.1.	Vue d'ensemble.....	135
1.4.2.	Nombre de molécules antalgiques et sédatives reçues sur les 7 jours	136
1.4.3.	Molécules utilisées sur les 7 jours.....	137
1.4.4.	Durée de l'antalgie continue	138
1.5.	Fentanyl : doses utilisées.....	139
1.5.1.	En général.....	139
1.5.2.	Selon le terme au jour de la chirurgie	140
1.5.3.	Selon le poids le jour de la chirurgie	142
1.6.	Midazolam : doses utilisées.....	143
1.6.1.	En général.....	143
1.6.2.	Selon le terme le jour au la chirurgie	145
1.6.3.	Selon le poids le jour de la chirurgie	146
1.7.	Effets indésirables	148
1.8.	Ventilation.....	150

1.9. Durée d'hospitalisation.....	150
2. MODELISATION du contrôle de la douleur selon le poids, le terme, le groupe de chirurgie.....	151
2.1. Probabilité de contrôle de la douleur chez l'ensemble des patients.....	151
2.2. Probabilité de contrôle de la douleur selon le poids, le terme, et le type de chirurgies	152
2.2.1. Selon le poids.....	154
2.2.2. Selon le terme (en SA) au moment de la chirurgie	156
2.2.3. Selon type de chirurgie en 5 groupes	158
2.2.4. Selon le type de chirurgie en 2 groupes : majeure/mineure	160
DISCUSSION	162
1. Evaluation de la douleur post-opératoire.....	162
1.1. Fréquence de réalisation des scores EDIN et DAN	162
1.2. Choix des scores EDIN et DAN	163
2. Contrôle de la douleur selon les scores EDIN et DAN.....	164
3. Antalgie et sédation utilisée	167
3.1. Utilisation des morphiniques : Le fentanyl en priorité	167
3.2. Utilisation du midazolam	173
3.3. Utilisation de la kétamine	177
3.4. Utilisation du paracétamol	177
3.5. Utilisation de la nalbuphine.....	178
4. Effets indésirables.....	179
5. Ventilation et durée d'hospitalisation	180
6. Modélisation : recherche des facteurs de risque de bon ou mauvais contrôle de la douleur	181
6.1. Probabilité qu'un enfant ait une douleur contrôlée :.....	181
6.2. Mise en évidence de facteurs explicatifs de bon ou mauvais contrôle de la douleur	

6.2.1. Différence de probabilité de contrôle de la douleur dans les différents groupes de poids, selon DAN :	182
6.2.2. Différence de probabilité de contrôle de la douleur dans les différents groupes de terme, selon EDIN et DAN :	182
6.2.3. Différence de probabilité de contrôle de la douleur dans les différents groupes de chirurgies, selon EDIN et DAN :	182
6.3. Conclusion	183
CONCLUSION	184
ANNEXES	187
BIBLIOGRAPHIE	193

INTRODUCTION

Les nouveau-nés hospitalisés en réanimation et soins intensifs, qu'ils soient à terme ou prématurés, sont exposés à de nombreuses sources de douleur. Il peut s'agir de douleurs aiguës générées par des gestes, ou de douleurs chroniques générées par des situations telles que la ventilation mécanique ou les chirurgies en période néonatale. ¹

Que savons-nous exactement de la douleur du nouveau-né ?

Le nouveau-né a-t-il mal ?

Longtemps, la communauté médicale et scientifique pensait le système nerveux du nouveau-né trop immature pour conduire l'information douloureuse. Depuis les années 1980, de nombreuses études précliniques et cliniques ont démontré l'inverse et on sait aujourd'hui que son système nerveux est en mesure de conduire l'information douloureuse dès 25 semaines d'aménorrhées. ²⁻⁴ Des travaux récents ont permis de comprendre que, non seulement le nouveau-né est capable de ressentir la douleur, mais qu'il y est même encore plus sensible qu'un enfant plus âgé. ⁵⁻⁸

Quelles sont les conséquences de la douleur chez le nouveau-né ? Pourrait-elle avoir un impact sur le développement neurologique ? ^{5,9,10}

La stimulation excessive des voies nociceptives durant cette période de plasticité et de développement du système nerveux, semble être à l'origine d'altérations fonctionnelles, modifiant jusque tard dans l'enfance la sensibilité à la douleur, et peut-être le développement neurocomportemental.

Il apparaît aujourd'hui essentiel de prendre en charge la douleur du nouveau-né.

Mais les praticiens se frottent actuellement à plusieurs difficultés.

Pour traiter la douleur, il faut savoir l'évaluer.

Comment évalue-t-on la douleur d'un nouveau-né ? Nos outils d'évaluation sont-ils adaptés ?

Une fois la douleur reconnue, il faut la traiter.

Là aussi il existe plusieurs difficultés.

La grande majorité des molécules antalgiques et sédatives qui sont utilisées chez le nouveau-né ne font pas l'objet d'une AMM (autorisation de mise sur le marché). Elles sont donc utilisées hors AMM ou off-label.

Mais l'AMM est à différencier de la connaissance scientifique.

Quelle connaissance avons nous de l'utilisation de ces molécules chez le nouveau-né ?

Lorsque l'on s'intéresse de plus près aux données de la littérature, on s'aperçoit que les données concernant leur efficacité et leur sécurité sont insuffisantes.¹¹ Pour plusieurs raisons, les molécules antalgiques et sédatives ont été trop peu étudiées chez le nouveau-né à terme et prématuré. Des effets secondaires neurologiques à long terme sont décrits.

Certains pays¹² (Etats-Unis, Canada¹³, Suède¹⁴, Australie¹⁵, Italie¹⁶) ont standardisé la prise en charge de la douleur des nouveau-nés par des recommandations. Ces recommandations mettent en avant une approche graduée de la douleur, et soulignent l'importance de limiter les procédures douloureuses.¹³ Elles insistent aussi sur l'importance des techniques non médicamenteuses¹⁷.

Pourtant il semble incontournable d'utiliser des médicaments antalgiques et sédatifs pour les douleurs sévères ou les situations telles que la ventilation mécanique ou les chirurgies en période néonatale. Le problème reste donc entier.

Les études évaluant la prise en charge de la douleur post-opératoire en néonatalogie sont rares.

Pour aborder cette question délicate de l'antalgie et de la sédation en néonatalogie, le travail de cette thèse a consisté en deux étapes.

Dans un premier temps, une revue de la littérature a été réalisée afin de synthétiser au mieux les données scientifiques actuelles sur la douleur du nouveau-né (sa compréhension, son évaluation, ses conséquences) et sa prise en charge, l'efficacité et la sécurité des médicaments antalgiques et sédatifs utilisés.

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective dans un service de réanimation néonatale de niveau 3, afin de décrire la prise en charge médicamenteuse post-opératoire au sein de ce service. Cette étude a inclus les patients chirurgicaux admis dans le service sur une période de 18 mois (du 1 Janvier 2012 au 30 Juin 2013) et permis d'étudier 168 patients.

Le but était de faire un état des lieux des pratiques, et de confronter ces pratiques aux données de la littérature et aux éventuelles recommandations qui peuvent exister. Le résultat de notre étude pourrait suggérer certaines problématiques qui pourraient donner lieu à des protocoles de service et/ou des études ultérieures plus ciblées.

LA SEDATION ET L'ANTALGIE EN NEONATALOGIE
REVUE DE LA LITTERATURE

METHODES

Les bases de données interrogées pour cette revue ont été PubMed, Embase, Pascal, et la Cochrane library.

Les recherches ont été effectuées en Anglais avec comme mots clefs : pain, neonates, assessment, management, drugs, surgery, sedation, analgesia en combinant les termes selon MeSH

Les articles retenus en priorité étaient les essais randomisés, les méta-analyses et les revues systématiques ou narratives.

LA DOULEUR EN NEONATALOGIE

Dès 15 semaines in utero, le fœtus est capable de réponses réflexes de la tête, du tronc et des membres.

A 28 semaines, il manifeste des réactions orientées à des stimuli auditifs ou tactiles et présente des phases structurées de sommeil.¹⁸ Il existe alors une activité métabolique intense au niveau du tronc cérébral et du thalamus¹⁹, et il est possible d'enregistrer des potentiels évoqués somesthésiques²⁰.

Le cerveau d'un fœtus et d'un nouveau-né semble donc capable de recevoir et de traiter des informations sensorielles.

Mais qu'en est-il des informations sensorielles nociceptives ?

Son cerveau est-il capable d'élaborer une sensation douloureuse en tant qu' « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable » telle qu'est définie la « douleur » selon l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP)²¹ ?

Si cette question de la douleur chez le fœtus implique des enjeux cliniques évidents en service de néonatalogie lors de la prise en charge des nouveau-nés prématurés, il faut signaler qu'elle devrait aussi intéresser les obstétriciens. En effet, la question de l'antalgie au moment des actes diagnostiques et thérapeutiques de plus en plus nombreux et invasifs réalisés in utero devrait toujours se poser.

Au royaume uni, le Collège des Gynécologues Obstétriciens a d'ailleurs récemment pris position en recommandant d'utiliser des techniques de sédation ou d'analgésie à visée fœtale pour tout acte diagnostique ou thérapeutique invasif réalisé au delà de 24 semaines d'aménorrhées.

1. Le nouveau-né est capable d'éprouver la douleur

Pendant de nombreuses années et jusqu'à la fin des années 1980, la douleur du nouveau-né était peu connue. On pensait alors que les voies nociceptives du nouveau-né étaient immatures et ne permettaient pas de transmission de l'information nociceptive.^{22 23}
A la fin des années 1980, ce mythe est révolu.

Des travaux émergent, décrivant plus finement les conséquences d'un stimulus nociceptif chez le nouveau-né. Ces travaux montrent que le nouveau-né, qu'il soit à terme ou prématuré, est bien capable d'éprouver la douleur²².

1.1. 1980 : les premiers travaux de JKS Anand

Anand et son équipe ont, les premiers, apporté des preuves de la douleur du nouveau-né et de son caractère délétère sur la morbidité et la mortalité postopératoire.^{22,24-27} Anand décrit les réactions physiologiques et comportementales à la douleur, ainsi que les réponses hormonales (augmentation des taux de cortisol et de catécholamines), et montre que l'utilisation d'une

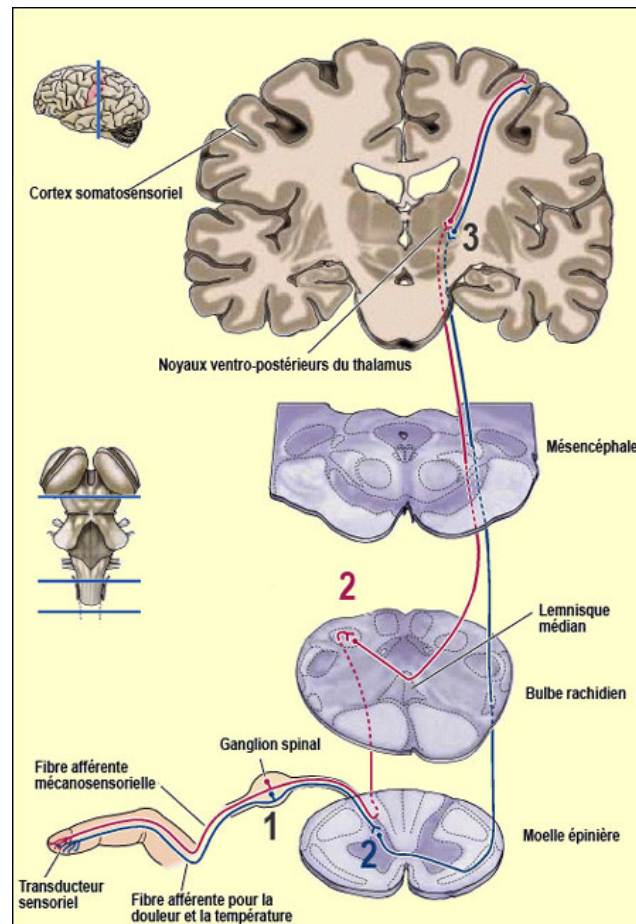
antalgie plus efficace permet de diminuer ces taux d'hormones circulantes et d'améliorer le devenir post-opératoire des nouveau-nés. Ainsi, En 1987, J.K. Anand publie une étude randomisée ²⁵ montrant que l'utilisation de fentanyl en post-opératoire des chirurgies de ligature de canal artériel, permet de diminuer les taux d'hormones circulantes (Adrénaline, Noradrénaline, Glucagon, Aldostérone, Corticostérone) ainsi que d'autres paramètres de stress (glycémie, lactates, pyruvates). Il constate également que ces nouveau-nés traités par fentanyl présentent moins de complications post-opératoires. Une autre étude du même groupe montre ensuite des résultats similaires en utilisant l'Halothane à la place du fentanyl. ²⁶ Par la suite, les travaux des neurobiologistes ont apporté d'autres preuves de la douleur chez le nouveau-né en décrivant les aspects neuro-développementaux de la nociception au niveau périphérique, spinal et supra-spinal. ³

1.2. Rappels de la neurophysiologie de la douleur

Voici un rappel assez schématisé des voies de la douleur.

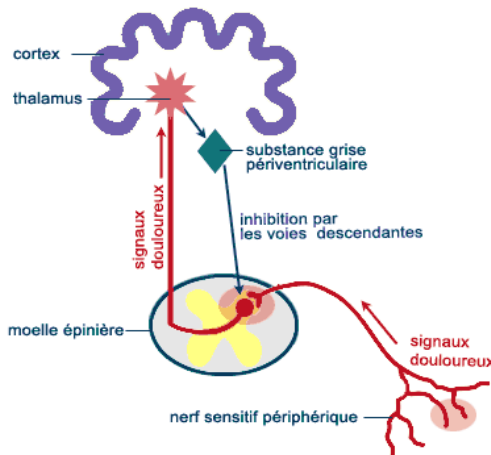
La transmission de la douleur commence par l'activation de nocicepteurs périphériques. Ces nocicepteurs conduisent ensuite l'information douloureuse (par l'intermédiaire de fibres nociceptives A delta et C) jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière en passant par le ganglion rachidien dorsal. A ce niveau, l'activation d'un neurone moteur de la corne antérieure, a lieu, permettant une réaction motrice de retrait. Cette partie des voies nociceptives correspond à un premier neurone (en « T ») dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion rachidien dorsal. Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, ce premier neurone fait synapse avec un 2ème neurone (deutoneurone) qui se prolonge dans la moelle épinière controlatérale. A partir du 2ème neurone, la transmission au cerveau se fait ensuite par différents faisceaux ascendants parallèles. Le faisceau spino-thalamique, dans le cordon antéro-externe, rejoint les noyaux thalamiques et les zones somato-sensorielles du cortex cérébral qui interviennent dans la discrimination et la localisation de la douleur. Le faisceau spino-reticulaire

se projette dans le système limbique (y compris hypothalamus), et permet les réactions affectives, et neuroendocriniennes. Il existe également d'autres faisceaux tels que le faisceau spino-mésencéphalique, le faisceau spino-brachial, et les colonnes dorsales (transmission des messages nociceptifs viscéraux).



D'après : Neurosciences, Purves, Augustine, Fitzpatrick, Katz, LaMantia, McNamara, Williams, De Boeck Éd., 2003.

Au niveau de la corne dorsale de la moelle, les signaux nociceptifs afférents sont atténués par les voies descendantes inhibitrices.



D'après :

http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/Pharmacologie/D2_phar_001/co/antalgiques%20centaux_13.html

1.3. Le développement des voies nociceptives chez le fœtus

Pour percevoir une sensation douloureuse, il faut des récepteurs, des voies de conduction fonctionnelles et un cortex capable de recevoir et d'intégrer l'information.

La formation du système nerveux débute à la 3^e semaine de gestation quand le disque embryonnaire dermique donne naissance à l'ectoblaste, futur tissu nerveux, et au mésoblaste, tissu inducteur. Au contact des cellules mésoblastiques, les cellules de l'ectoblaste se différencient en précurseurs monogliaux et forment la plaque neurale. A la 4^e semaine, durant la phase de neurulation, la plaque neurale s'incurve pour former une gouttière qui se referme dorsalement. Un petit contingent de cellules ectoblastiques migre latéralement pour former les crêtes neurales. Elles donneront naissance aux cellules en T des ganglions rachidiens et des ganglions des nerfs crâniens.

En périphérie, les fibres afférentes apparaissent dans la zone péribuccale au cours de la 7^e semaine²². Elles sont ensuite retrouvées sur l'ensemble de la face, la paume des mains et la plante des pieds (11^e semaine), puis au niveau du tronc et de la racine des membres (15^e semaine), et finalement sur l'ensemble des téguments (20^e semaine). Des études anatomiques ont montré que la densité de terminaisons nerveuses nociceptives, au niveau cutané, chez un nouveau-né, est identique voire supérieure à celle de l'adulte.^{28 5}

Au delà du premier relais médullaire, l'information nociceptive est transmise au thalamus et au cortex par plusieurs faisceaux ascendants parallèles. La connaissance de l'ontogenèse de ces différents faisceaux est encore très parcellaire. Les données disponibles concernent essentiellement le développement des voies spino-thalamiques et la synaptogénèse thalamocorticale. A 6-8 semaines, le thalamus est une structure indifférenciée appendue au troisième ventricule contenant quelques neurones bipolaires. La différenciation cytoarchitectonique et les premiers contacts synaptiques apparaissent à la 14^{ème} semaine de la gestation. La myélinisation des faisceaux thalamocorticaux ne commence pas avant la 25^{ème} semaine. C'est également à cette date que les premières fibres afférentes thalamiques atteignent le cortex préfrontal ²⁹.

Les neurotransmetteurs spécifiques sont identifiables dès 13 SA. Les systèmes enképhalinergiques et endorphinergiques jouent un rôle très important dans le contrôle de la douleur au niveau médullaire et supramédullaire. La sécrétion d'endorphine par les cellules hypophysaires débute dès 20 SA. Les récepteurs μ , delta et kappa des opiacés endogènes sont présents au niveau cérébral dès 20 SA. La majorité des études de neurophysiologie s'accordent pour considérer que la totalité du circuit nociceptif est en place dès 20 SA, à l'exception des connections thalamo-corticales qui se développent dans un second temps, et ne seraient matures et totalement fonctionnelles qu'aux alentours de 25 SA.

Ainsi, d'un point de vue morphologique, les conditions nécessaires à une transmission corticale des messages nociceptifs sont réunies dès le début du troisième trimestre de la gestation ^{2,22 24 4} (environ 25 SA).

L'absence de myélinisation complète a parfois été avancée comme une preuve de l'absence de maturité du système nerveux du nouveau-né, en particulier prématuré, et donc l'absence de perception de douleur. En fait, l'information nociceptive est aussi conduite par des fibres amyéliniques et finement myélinisées. Les études neuro anatomiques quantitatives ont montré

que les voies nerveuses nociceptives sont complètement myélinisées au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.⁵

1.4. Etudes fonctionnelles plus récentes

Les études récentes confirment ces données embryologiques.

Bartocci et son équipe³⁰ ont étudiés les réponses corticales à un stimulus nociceptif.

Pour cela ils ont utilisé la technique de la NIRS (Near Infra Red Spectroscopy) comme témoin de l'activité corticale. La NIRS est une technique non invasive permettant de détecter des variations régionales dans l'oxygénation tissulaire, témoin d'une activité neuronale sous-jacente. Des études fonctionnelles utilisant la NIRS en même temps que l'IRM fonctionnelle et le PET-scan ont prouvés qu'il s'agit d'un bon moyen d'évaluer l'activation corticale d'un adulte ou d'un nouveau-né.³¹ Avec cette technique, Bartocci et son équipe ont montrés que les nouveau-nés prématurés présentent des réponses corticales à un stimulus douloureux (ponction au talon). Ces réponses sont différentes de celles engendrées par un stimulus non douloureux.³⁰

Un stimulus douloureux entraine une réponse corticale dès 25 SA.

Ces résultats ont été confirmés par Slater et son équipe dans une étude proche.³²

2. Une sensibilité accrue à la douleur en période néonatale ?

D'autres travaux ont permis de comprendre que non seulement le nouveau-né est capable d'éprouver la douleur, mais qu'il y est même encore plus sensible qu'un enfant plus âgé, et ce d'autant plus qu'il est prématuré.

2.1. Un seuil de douleur abaissé chez le nouveau-né ?

Le seuil de douleur chez le nouveau-né est étudié par l'analyse des caractéristiques du réflexe de flexion obtenu par la stimulation de la plante du pied.^{6,33-35} Chez le nouveau-né, la réponse est déclenchée par des stimulations de très faible intensité, et d'autant plus faible que l'enfant est jeune. L'intensité nécessaire à une réponse est cinq fois plus faible chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme.

Ces mécanismes ont aussi été analysés sur des modèles expérimentaux réalisés chez le rat.

Cet animal est intéressant car il né immature et on estime que les 10 premiers jours de sa vie correspondent approximativement au 3^{ème} trimestre de gestation chez l'homme. Cette période peut donc être utilisée comme un modèle de prématurité chez l'homme.⁵ Chez le rat nouveau-né^{2,35}, la stimulation mécanique permet de déclencher le retrait de la patte postérieure.

Comme pour le nouveau-né humain, les seuils de réponses sont abaissés par rapport aux rats plus âgés. De plus, chez le rat nouveau-né, les réponses sont augmentées en intensité et en durée et il apparaît rapidement des phénomènes de sensibilisation lorsque les stimulations sont répétées. De même, lorsque les stimulations ne sont plus mécaniques mais thermiques³⁶, la température nécessaire pour déclencher une réaction de retrait de la queue est très faible au cours des 15 premiers jours de vie. Le seuil de retrait est voisin de 38°C chez le rat nouveau-né puis il augmente pour atteindre 46°C au 15^{ème} jour de vie, ce qui correspond au seuil habituel chez les rats adultes (et chez l'homme).

Ces données dans leur ensemble suggèrent qu'il pourrait exister des modifications importantes des processus neurophysiologiques impliqués dans la perception douloureuse, au cours des premières semaines de vie. Toutefois, ces modifications restent incomplètement élucidées.

Il existe plusieurs hypothèses tentant d'expliquer les modifications de perception douloureuse chez le nouveau-né.

- Il existe une différence dans la projection des fibres sensitives afférentes (conduisant l'influx douloureux de la périphérie vers la moelle spinale) qui peut expliquer une diminution du seuil de réponse des neurones nociceptifs médullaires et des réponses réflexes chez le rat nouveau-né par rapport à l'adulte.^{4 37 38}
- Une autre explication pourrait être la différence dans l'étendue du champ cutané innervé par un neurone médullaire. Les champs cutanés des neurones sont plus larges chez le rat nouveau-né que chez les animaux plus âgés. Les stimulations tactiles répétées peuvent induire des modifications durables de l'excitabilité des neurones². Ces caractéristiques suggèrent que des phénomènes de sommation temporelle ou spatiale peuvent être à l'origine de l'augmentation de l'amplitude des réponses réflexes.
- Enfin, il a été montré qu'il existe jusqu'à la 3^e semaine une profonde immaturité des mécanismes inhibiteurs bulbo-spinaux⁷. Cette diminution de l'inhibition de la douleur peut également participer à une exacerbation transitoire de la transmission des messages nociceptifs.

2.2. Une hyperalgésie dans les suites de douleur répétées ?

Non seulement le nouveau-né a un seuil de sensibilité à la douleur abaissé, mais certaines études ont également révélé un phénomène de sensibilisation apparaissant lors des

stimulations douloureuses répétées. En effet, une stimulation tactile répétée entraîne une diminution du seuil douloureux chez les nouveau-né de 35 semaines d'aménorrhées.^{5,10}

Les stimuli douloureux aigus semblent suivis d'une période d'hyperalgésie durant laquelle des stimuli de faible intensité pourraient être à l'origine de douleur.⁸

3. Différents types de réponses à la douleur

S'il est impossible d'accéder à la sensation douloureuse d'un fœtus ou d'un nouveau-né, il existe en revanche plusieurs observations physiologiques et comportementales permettant d'envisager comment l'information douloureuse est traitée à différents niveaux du système nerveux en période fœtale et néonatale.

3.1. Les réponses physiologiques

Les réponses physiologiques^{39 40} sont liées à l'activation du système nerveux autonome et sont représentées par l'augmentation de la fréquence cardiaque ainsi que sa variabilité, l'augmentation de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire, du tonus vagal, une diminution de la saturation en oxygène. Ces variations sont à l'origine de modifications de la pression intracrânienne.

De même, la sudation palmaire, les changements de coloration cutanée et l'augmentation du diamètre pupillaire sont décrits. Plusieurs études⁴¹⁻⁴³ se sont intéressées ces derniers temps au monitoring de la conductance cutanée pour évaluer la douleur. Lors de la survenue d'une douleur, l'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation de la sudation qui augmente la conductance cutanée. Cette conductance cutanée peut être mesurée

en continu grâce à un capteur. Les études sont assez encourageantes mais il semblerait que ces modifications de conductance puissent être liées au stress et pas seulement à la douleur (comme c'est probablement le cas avec certaines échelles de douleur cependant).

Quelques études se sont intéressées aux modifications électro-encéphalographiques (EEG) et électro-myographiques (EMG) induites par la douleur.^{44,45} Mais ces modifications ne peuvent représenter à l'heure actuelle un moyen d'évaluation de la douleur.

Ces réponses de stress, peuvent néanmoins être bloquées ou réduites par l'utilisation d'une analgésie. Par exemple, la diminution de la tension partielle d'oxygène transcutanée ou de la saturation d'oxygène durant une circoncision peuvent être évitées par une analgésie locale^{46,47}; l'anesthésie évite les augmentations de la pression intracrânienne induite par l'intubation endotrachéale⁴⁸. De même, les réponses cardiovasculaires à l'aspiration trachéale sont évitées par une analgésie morphinique⁴⁹.

3.2. Les réponses comportementales

Les réponses comportementales^{50 51 52} correspondent aux changements d'expression faciale, aux mouvements corporels et des mains, aux pleurs, au tonus musculaire, mais aussi aux variations du profil de sommeil, au caractère plus ou moins consolable de l'enfant.

Les changements d'expression faciale évocateurs de douleur sont : froncement des sourcils, contraction des paupières, accentuation du sillon naso-labial, et ouverture de bouche. Ces signes sont présents dans au moins 80 % des situations de nociception.⁵³

Ces réactions comportementales sont d'intensité variable selon le terme du nouveau-né.

Les études ont montrés que lors des prélèvements sanguins, les nouveau-nés prématurés de 26 semaines d'aménorrhées ont une activité faciale et une durée de vocalisation diminuée par

rapport aux nouveau-nés à terme ^{50 54}, qui ont eux-mêmes une réactivité plus élevée que les enfants plus âgés ^{52 55}.

De plus, n'oublions pas que ces réactions comportementales peuvent être absentes lors d'atteintes neurologiques sévères ou lors de l'utilisation d'une curarisation (en post-opératoire immédiat par exemple). ¹³

Plusieurs études ont montré que lors d'une douleur prolongée, les nouveau-nés peuvent entrer dans un état passif au cours duquel leurs mouvements faciaux et corporels sont réduits voir inexistants. La variabilité de fréquence cardiaque et respiratoire est alors diminuée et la consommation d'oxygène également. ^{56 13,57 50}

3.3. Les réponses métaboliques

Les réponses métaboliques ^{25-27 58} sont essentiellement une augmentation du taux de cortisol et de catécholamines. Malheureusement, ces dosages ne peuvent évidemment pas être utilisés en routine pour le diagnostic et l'évaluation de la douleur. En revanche, ils ont parfois été utilisés dans certaines études afin de démontrer le bénéfice d'un traitement antalgique. ²⁵⁻²⁷

Les réponses physiologiques et comportementales à la douleur sont le fondement des échelles d'évaluation de la douleur du nouveau-né.

4. Sources de douleur en néonatalogie

Le nouveau-né est exposé en unité de soins intensifs ou de réanimation à de nombreuses sources de stress, d'inconfort et de douleur inhérentes à sa prise en charge.

Deux types de douleur doivent être distingués :

- La douleur aiguë/procédurale
- La douleur chronique ou l'inconfort

4.1. La douleur aiguë/procédurale

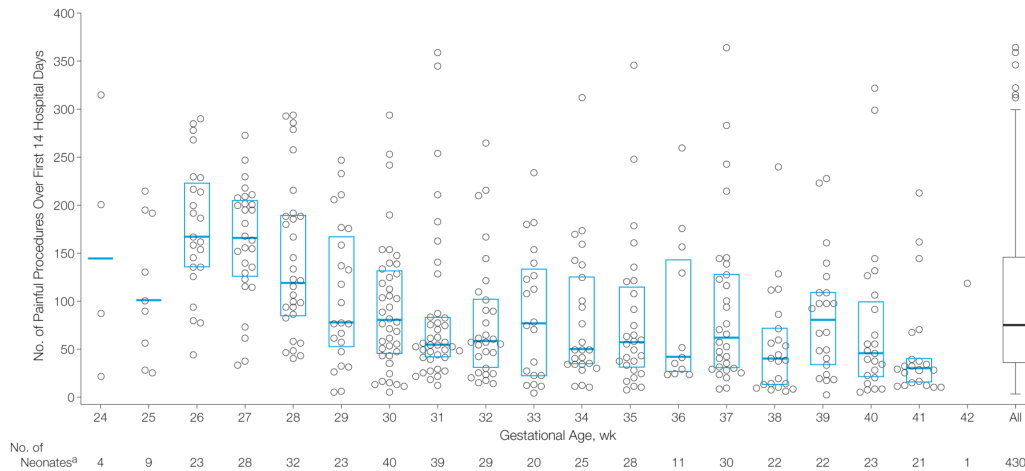
Il s'agit de la douleur provoquée par un geste invasif ou une situation pathologique transitoire.

Chez un nouveau-né hospitalisé en soins intensifs, les sources de douleur les plus fréquentes sont : les ponctions au talon, les aspirations trachéales, les ponctions veineuses ou artérielles. ⁵⁹

En 2008, Carbajal publie les résultats de son étude EIPPAIN ¹ menée en région parisienne. Cette étude montre que les nouveau-nés sont exposés à de nombreuses procédures douloureuses et stressantes et que la grande majorité de ces procédures ne s'accompagnent pas d'une antalgie. En moyenne les nouveau-nés sont exposés à 16 procédures dont 10 douloureuses par jour durant les 15 premiers jours d'hospitalisation. Sur toutes ces procédures, un traitement pharmacologique est mis en place dans 2,1% des cas ; un traitement non-pharmacologique dans 18,2% des cas ; l'un des deux dans 20,8% des cas. Dans 79,2% des cas, aucune antalgie spécifique n'est mise en place. Enfin, 34,2% des procédures sont conduites alors que l'enfant reçoit une sédation ou un antalgique pour d'autres raisons. Les éléments associés à une plus grande antalgie pré-procédurale sont : la prématurité, le type de procédure, la présence parentale, la chirurgie, le nombre de jours par rapport à l'admission. Les éléments

associés à une plus faible analgésie pré-procédurale sont : la ventilation mécanique, la ventilation non invasive.

Nombre de procédures douloureuses sur les 14 premiers jours d'hospitalisation en fonction du terme. ¹



Each circle represents a participating neonate; each blue bar the median value; error bars, values that are less than 1.5 box lengths from the edge of the box; data markers above the upper error bar, outliers; and the boxes, 25th and 75th percentiles. ^aRepresents the number of neonates contributing data at each gestational age

4.2. La douleur chronique ou l'inconfort

Chez un nouveau-né hospitalisé en soins intensifs, il s'agit :

- des actes ou situations « désagréables » répétées générées par la pathologie et/ou la prise en charge
- de la ventilation mécanique
- de la douleur générée par une chirurgie en période néonatale, une pathologie inflammatoire (entérocolite ...)

5. L'évaluation de la douleur en néonatalogie

L'évaluation de la douleur est essentielle en néonatalogie. Elle permet d'initier une antalgie lorsque cela est nécessaire, et de suivre son efficacité.⁵⁷

L'auto-évaluation de la douleur étant bien évidemment impossible, il s'agit par définition d'une hétéro-évaluation. L'hétéro-évaluation est l'évaluation de la douleur réalisée par quelqu'un d'autre que l'enfant ; le plus souvent les professionnels de santé, plus rarement les parents. Elle se réfère à l'observation de l'enfant.

Afin d'atteindre ces objectifs, de nombreuses échelles d'évaluation ont été validées et publiées mais l'évaluation de la douleur chez le nouveau-né reste très complexe. Ces outils ne donnent malheureusement qu'une approximation de la réalité et peuvent être pris en défaut.

5.1. Principales échelles d'évaluation de la douleur du nouveau-né

Il existe des échelles d'évaluation unidimensionnelles décrivant les réponses comportementales uniquement, ou physiologiques uniquement.

Mais les échelles les plus intéressantes sont les échelles multidimensionnelles qui intègrent à la fois les réponses comportementales et physiologiques.

Les échelles d'évaluation de la douleur les plus utilisées sont listées dans le tableau suivant^{13 57}. Pour chacune d'entre elle, sont listés les paramètres étudiés (comportementaux et physiologiques), la population pour laquelle l'échelle a été validée, l'intégration ou non de la sédation et de l'âge gestationnel, et la nature de la douleur étudiée. Les références bibliographiques renvoient aux études ayant permis la validation de ces échelles.

Echelle	Indicateurs physiologiques	Indicateurs comportementaux	Population	Evaluation de la sédation	Adaptation des scores à l'âge gestationnel	Nature de la douleur évaluée
PIPP ^{60,61} Premature Infant Pain Profile	FC, SpO2	Froncement du front, contraction des paupières, accentuation du sillon nasolabial	28 à 40 SA	non	oui	Douleur aiguë et post-opératoire
CRIES ⁶² Crying Requires Oxygen Saturation, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness	FC, SpO2	Cri, expression faciale, impossibilité de dormir	32 à 36 SA	non	non	Post-opératoire
NIPS ⁶³ Neonatal Infant Pain Scale	FR	Expression faciale, cris, mouvements des bras et des jambes, état d'éveil	28 à 38 SA	non	non	Douleur aiguë
N-PASS ^{64,65} Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale	FC, FR, TA, SpO2	Cri, irritabilité, état d'éveil, tonus des extrémités	0 à 100 jours	oui	oui	Douleur installée, aiguë, sédation
NFCS ⁶⁶ Neonatal Facing Coding System		Mouvements faciaux	Enfants prématurés et à terme jusqu'à 4 mois	non	non	Douleur aiguë
PAT Pain Assessment tool	FR, FC, SpO2, TA	Posture, tonus, profil de sommeil, expression, couleur, cri	Nouveaux-nés	non	non	Douleur aiguë
SUN Scale For Use in New-born	Etat du système nerveux central, respiration, FC, TA	Mouvements, tonus, visage	Nouveaux-nés	non	non	Douleur aiguë
EDIN ⁶⁷ Echelle de douleur et Inconfort du nouveau-né		Activité faciale, mouvements corporels, qualité du sommeil, qualité du contact avec les infirmières, caractère consolable	25 à 36 SA	non	non	Douleur prolongée

BPSN Bernese Pain scale for neonates	FC, FR, TA, SpO2	Expression faciale, posture corporelle, mouvements, vigilance	Nouveaux-nés à terme ou prématurés	non	non	Douleur aigue
COMFORT Scale	FC, FR, TA	Mouvements, calme, tension faciale, vigilance, tonus musculaire	0 à 3 ans	non	non	Douleur post-opératoire, sédation pour ventilation
DAN ⁶⁸ Douleur Aigue Nouveau-né		Expression faciale, mouvements des membres, expression vocales	0 à 3 mois	non	non	Douleur aigue

Les études multicentriques ont montré qu'il existe une grande hétérogénéité dans l'utilisation de ces échelles de douleur.^{58,70,71} et qu'il n'existe pas de « Gold standard ».

En 2013, une vaste étude multicentrique est menée dans le cadre de l'étude Européen⁷¹ afin de décrire l'évaluation de la douleur dans 66 services de réanimation néonatale au Royaume Uni pendant 1 mois. Tous les nouveau-nés jusqu'à 44 SA sont inclus. Les résultats sont les suivants : sur 2691 nouveau-nés, 713 ont une ventilation mécanique et 1978 ont une ventilation spontanée. Seuls 56,9% des nouveau-nés ventilés et 32,5% des nouveau-nés non ventilés bénéficient d'une évaluation de la douleur ($p < 0,001$). Une grande variabilité des techniques d'évaluation de la douleur existe entre les différents centres.

5.2. Limites de ces échelles de douleur

- **La plupart de ces échelles ont été développées et validées pour évaluer des douleurs aiguës.** Pourtant l'évaluation de la douleur chronique et de l'inconfort est essentielle à la prise en charge d'un nouveau-né en soins intensifs.

L'échelle EDIN est une des rares échelles validée pour les douleurs chroniques.

- **L'évaluation des réponses comportementales est subjective.** Par conséquent, il existe une variabilité inter-observateur. Cette variabilité peut être réduite par l'expérience et la formation des équipes soignantes. ^{72,73}
- Plusieurs facteurs peuvent aussi influencer la réponse à la douleur : l'âge gestationnel, l'âge postnatal, l'état neurocomportemental et les expériences douloureuses antérieures. ^{74,75}. Ces éléments sont rarement pris en compte dans les échelles de douleur. L'échelle PIPP est une des rares à proposer une adaptation à l'âge gestationnel.
- **L'absence de réponses comportementales ou physiologiques ne signifie pas l'absence de douleur.** ⁷⁶

Les réponses comportementales sont diminuées en cas de lésions neurologiques sévères, de curarisation, de sédation. Il n'existe pas à ce jour d'échelle de douleur validée dans ces situations.

De plus, plusieurs études ont montré que lors d'une douleur prolongée, les nouveau-nés peuvent entrer dans un état passif au cours duquel leurs mouvements faciaux et corporels sont réduits voir inexistant. La variabilité de fréquence cardiaque et respiratoire est alors diminuée et la consommation d'oxygène également. ^{56 13,57 50}

Ainsi, les échelles d'évaluation basées sur ces indicateurs ne pourront évaluer avec succès l'intensité des douleurs prolongées. ^{54,57}

Plusieurs études ont mis en évidence les limites des échelles de douleur.

Des études ³² utilisant la NIRS (décrite plus haut) ont tenté d'établir une corrélation entre un score de douleur (selon l'échelle PIPP : Premature Infant Pain Profile) et l'amplitude de l'activation corticale lors d'un geste douloureux. Il y a une forte corrélation entre le

changement d'expression faciale et l'amplitude de la réponse corticale, alors que cette relation est faible pour la fréquence cardiaque. Néanmoins, ce résultat doit être interprété avec prudence, et l'expression faciale ne peut pas être utilisée comme seul indicateur de douleur, car certains nouveau-nés ont une réponse corticale nette, après un stimulus douloureux, sans aucune modification du visage.

Plusieurs études récentes montrent que la diminution des scores de douleur liée à la diminution des réactions comportementales ne signifie pas forcément une diminution des réactions neurologiques.

Par exemple, Le sucrose réduit les réponses comportementales à un stimulus douloureux⁷⁷ mais ne réduit ni le réflexe spinal de retrait, ni l'activité corticale induite par la douleur⁴⁴, et ne prévient pas l'hyperalgésie induite⁷⁸.

5.3. Conclusion

L'évaluation de la douleur ne peut par définition, pas être « parfaite », puisque la douleur, chez l'enfant comme chez l'adulte, est « une expérience sensorielle et émotionnelle » par essence subjective (définition de la douleur de l'IASP).

Le choix de l'échelle de douleur doit être adaptée à chaque situation, et il est essentiel que l'équipe médicale et paramédicale soit formée et entraînée à l'utilisation des outils utilisés dans le service. La douleur doit être réévaluée régulièrement pour chaque enfant.¹³

Si cette évaluation n'est pas parfaite, elle permet au moins de s'assurer que les soignants se posent la question de la douleur plusieurs fois par jour.⁵⁶

Néanmoins, étant donné l'impossibilité d'évaluer parfaitement la douleur du nouveau-né, il paraît essentiel de prévenir cette dernière en mettant en place un traitement antalgique (médicamenteux ou pas) lors des gestes ou des situations connus pour générer une douleur.⁵⁷

6. La douleur et le stress en période néonatale : des conséquences à court et à long terme ?

6.1. Conséquences possibles à court terme

Certaines études semblent indiquer un lien entre douleur et complications neurologiques.

Elles montrent que la mise en place d'une antalgie est corrélée à une diminution de l'incidence d'HIV sévère.⁸ Ainsi, chez des nouveau-nés âgés de 24 à 32 semaines d'aménorrhées, l'utilisation d'une antalgie par morphine a montré une diminution du nombre d'HIV, de LMPV et de la mortalité.⁵ Les soins de support pouvant minimiser le stress et l'inconfort des nouveau-nés prématurés permettent une diminution de l'incidence des HIV et une amélioration du devenir neurologique.⁵ Ces complications neurologiques pourraient être expliquées par les modifications physiologiques induites par la douleur (hypoxie, hypercapnie, variations tensionnelles, variations de pression intracrânienne).^{5,8}

6.2. Douleur et stress en période néonatale, des conséquences à long terme ?

Plusieurs travaux récents suggèrent que l'exposition à des stimulations nociceptives répétées ou persistantes en période néonatale pourrait avoir des conséquences à long terme sur la sensibilité à la douleur et sur le développement neurologique , comportemental et socio-émotionnel ⁵.

Durant la période gestationnelle interrompue par la prématurité, le système nerveux est en plein développement. Des stimuli douloureux importants durant cette période de plasticité, pourraient être à l'origine d'altérations fonctionnelles et structurelles des voies de la douleur pouvant persister jusqu'à l'âge adulte, ce que semble démontrer certaines études rétrospectives récentes.

6.2.1. Etudes chez l'homme

Ainsi, une stimulation néonatale intense, telle qu'une circoncision sans analgésie, peut induire une exacerbation des réponses comportementales à une stimulation beaucoup moins intense telle qu'une injection vaccinale, réalisée 5 mois plus tard ⁷⁹.

Les enfants qui ont connu une chirurgie en période néonatale et qui sont à nouveau opérés dans l'enfance, ont alors des besoins en antalgiques en période peri-opératoire plus importants que les autres. ⁸⁰ Cela indique une sensibilité plus importante à la douleur.

De façon similaire, après des stimulations répétées lors d'une hospitalisation en réanimation néonatale, les nouveaux nés apprennent à anticiper la douleur et manifestent une plus grande détresse comportementale lors d'un prélèvement ultérieur que des nouveau-nés contrôles ⁸¹.

D'autres études ^{82,83} ont ainsi montré des modifications persistantes dans les processus sensitifs chez des enfants de 8 à 12 ans ayant été hospitalisés en réanimation néonatale. Les modifications sont d'autant plus marquées chez ceux qui ont été opérés en période néonatale. ⁸⁴ Plusieurs autres facteurs liés à la prématurité, au contexte postnatal, environnemental et familial et pas seulement l'exposition précoce à la douleur peuvent ainsi influencer le comportement ultérieur face à la douleur.

L'étude de Hermann et al ⁸², montre par exemple que les enfants ayant été hospitalisés en réanimation néonatale ont une sensibilité exacerbée aux stimuli thermiques.

6.2.2. Etudes chez l'animal

Chez l'animal les conséquences à long terme de stimulations nociceptives répétées en période néonatale ont été étudiées au niveau médullaire ⁸⁵ et plus récemment au niveau cérébral ⁸⁶.

Ainsi, l'exposition à la douleur inflammatoire entraîne des modifications dans le développement du système nerveux nociceptif, à la fois en périphérie et au niveau central. En effet, au niveau

périphérique et de la moelle, il existe une augmentation des nerfs cutanés périphériques et de leurs connexions afférentes primaires au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, correspondant à la zone de la lésion tissulaire. Dans les régions corticales associés au traitement de la douleur, il semble que la douleur inflammatoire répétée chez le rat nouveau-né conduise à une augmentation de la mort cellulaire neuronale ^{87,88}. De plus, les conséquences d'une même blessure ne sont pas les mêmes selon l'âge. En effet une blessure en période néonatale engendre des altérations fonctionnelles sensibles à long terme, qui ne sont pas retrouvées lorsque la même blessure a lieu à un âge plus avancé. ⁸⁹

L'incision de la plante de la patte arrière est un modèle de douleur post-opératoire ⁹⁰ qui permet de mettre en évidence les effets à court et à long terme de la douleur. Ainsi, la stimulation excessive des voies nociceptives qui atteignent la moelle épinière compromet le développement normal des synapses excitatrices et inhibitrices. ^{91,92} De plus, elle augmente l'activité microgliale au niveau de la moelle épinière, contribuant à l'hyperalgésie constatée dans les suites de cette douleur. ⁹³ Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'effet de traitements antalgiques sur ces phénomènes.

6.2.3. Des conséquences sur le développement psycho-moteur ?

Au delà des altérations du système sensitif et du développement du système nerveux central, certains auteurs évoquent aussi des conséquences neuro-développementales. ⁵

Les travaux conduits chez les prématurés de faible poids ont montré une augmentation de la prévalence des déficits neurologiques et des problèmes neuro-comportementaux et psychosociaux, dans la petite enfance, l'enfance et l'adolescence.

L'exposition à la douleur pourrait-elle être impliquée dans ces séquelles de la prématurité ?

Plusieurs études vont en ce sens :

L'exposition à un plus grand nombre de procédures douloureuses en période néonatale est associée à des scores de développement cognitif et moteurs plus bas ⁹⁴, une mauvaise

croissance ⁹⁵, une moins bonne maturation de la substance blanche et de la substance grise sous corticale ⁹⁶, et des altérations structurelles du faisceau cortico-spinal ⁹⁷. De plus, les enfants prématurés ayant été opérés en période néonatale, ont des développements psychomoteurs plus défavorables, que ceux qui n'ont pas été opérés. ⁹⁸ De la même façon, ceux qui ont été opérés d'un canal artériel ou d'une entérocolite ont un devenir neurologique moins bon que ceux qui ont été traité médicalement seulement. ⁹⁹⁻¹⁰¹

Dans ces études, un grand nombre de facteurs confondant sont possibles. L'influence de la douleur, des traitements sédatifs, antalgiques est difficile à déterminer.

D'autres études sont donc nécessaires pour établir un lien, s'il existe, entre douleur et retard psychomoteur.

7. Conclusion

- **Le nouveau-né qu'il soit à terme ou prématuré est capable d'éprouver la douleur.**
- **Le nouveau-né semble d'autant plus sensible à la douleur qu'il est prématuré, et développe des phénomènes d'hyperalgésie dans les suites de douleur répétées.**
- **La douleur en période néonatale pourrait avoir des conséquences neurologiques à court terme et à long terme.** ^{87, 99,100}
- **L'évaluation de la douleur chez le nouveau-né est une hétéro-évaluation basée principalement sur ses réponses physiologiques et comportementales.**
- **On peut s'interroger sur la fiabilité de cette hétéro-évaluation dans plusieurs situations : douleur chronique, atteinte neurologique, sédation, variabilité liée au terme et à l'âge.**

L'ANTALGIE ET LA SEDATION EN NEONATOLOGIE

Malgré cette compréhension croissante de la douleur chez le nouveau-né et de ses conséquences à long terme, il n'existe pas vraiment de consensus concernant une stratégie sûre et efficace de sa prise en charge¹⁰⁴.

1. La prescription hors AMM

La grande majorité des molécules antalgiques et sédatives qui sont utilisées chez le nouveau-né ne font pas l'objet d'une AMM (autorisation de mise sur le marché). Elles sont donc utilisées hors AMM ou off-label.

Caractéristiques AMM des principales molécules antalgiques et sédatives utilisées en néonatalogie :

Molécule	Voie d'abord	Statut AMM
morphine	IV	Hors AMM
	PO	Sans AMM par modification de la forme galénique
midazolam	IV discontinu	Hors AMM pour l'âge
	IV continu	Hors AMM pour l'âge
	Intra-nasal	Hors AMM pour l'âge
	Intra rectal	Hors AMM pour l'âge
paracétamol	IV	AMM si à terme /Hors AMM si prématuré
	PO	AMM si à terme /Hors AMM si prématuré
	Intra-rectal	Hors AMM pour l'âge
fentanyl	IV	Hors AMM pour l'âge
sufentanil	IV	Hors AMM pour l'âge
nalbuphine	IV	Hors AMM pour l'âge
	Intra-rectal	Hors AMM pour l'âge

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont délivrées par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), et l'EMA (Agence européenne des

médicaments), après qu'un laboratoire ait déposé un dossier regroupant les études et essais qu'il a réalisés (plan d'investigation pédiatrique).

C'est justement ce point qui pose problème en pédiatrie, et encore plus en néonatalogie. Les études sont complexes à mettre en place pour plusieurs raisons.

La prescription off-label est acceptable mais engage la responsabilité du médecin prescripteur qui devra, s'il y a lieu, prouver qu'il n'avait pas d'autre alternative, et qu'il a respecté les « données acquises de la science » et eu recours à un traitement « reconnu » dans cette indication hors AMM. Plus qu'à l'ordinaire, le médecin devra s'assurer de l'information éclairée du patient (en l'occurrence des parents).

Quelles sont les « données acquises de la science » dont nous disposons ? C'est l'objet de la revue de la littérature qui suit.

2. Des raisons à l'insuffisance d'études chez le nouveau-né ?

Dans un éditorial très intéressant paru dans la revue « Arch Dis Child Fetal Neonatal »¹⁰⁵ Claudia Panseri s'interroge sur le peu d'essais randomisés menés chez le nouveau-né.

En effet, si on observe un registre d'essais cliniques regroupant les essais cliniques en Europe et aux USA (clinicaltrials.gov.database), on constate que sur tous les essais enregistrés (138 948), 30 912 (22%) sont pédiatriques et seulement 288 (0,2%) concernent les nouveau-nés. Une loi européenne et américaine visant à encourager l'industrie pharmaceutique à étudier les médicaments dans les populations pédiatriques et néonatales a permis d'augmenter le nombre d'études dans cette population entre 1999 et 2012.

La plupart des études menées chez le nouveau-né sont au stade pré-marketing (84%) et mise en place dans un but non lucratif (58%). Elles sont par ailleurs monocentriques dans la majorité des cas (58%).

On peut se demander quelles sont les raisons de cette insuffisance de données.

2.1. Des raisons pratiques

Il y a des raisons pratiques : il est difficile de conduire des études chez les nouveau-né.

- Les nouveau-nés sont de groupes de patients très inhomogènes (variabilité liée à la prématurité, aux pathologies multiples, variabilité interindividuelle majeure)
- Il existe un manque de formation à la recherche en néonatalogie.
- La réglementation en matière d'études chez le nouveau-né est très lourde.
- Les prélèvements sanguins doivent être limités pour plusieurs raisons.

Ils sont souvent douloureux, sauf si le nouveau-né a une voie veineuse centrale permettant un prélèvement , ou une voie artérielle, ce qui est de plus en plus rare en dehors de situations particulières comme une grande instabilité hémodynamique, des chirurgies cardiaques...

De plus, devant la faible masse sanguine des nouveau-nés, les prélèvements répétés représentent vite une spoliation sanguine non négligeable.

- Enfin, il peut être difficile d'obtenir l'accord des parents.
- Les difficultés d'évaluation de la douleur du nouveau-né sont aussi un problème important. Comment évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique si l'on n'est pas certain d'évaluer correctement la douleur ? En effet, on sait que l'hétéro-évaluation de la douleur est par définition limitée. Comme nous l'avons vu, les échelles de douleur ne sont pas toujours corrélées aux données para-cliniques (comme l'EEG, l'EMG, l'évaluation de l'activité corticale par la NIRS ...)
- De plus, en matière d'antalgie et de sédation, il n'y a pas de traitement de référence auquel comparer un éventuel nouveau traitement.

2.2. Des raisons éthiques

Il y a des raisons éthiques qui limitent les études d'antalgiques. Il est difficile d'utiliser des placebos dans des situations connues pour être douloureuses, chez un individu aussi vulnérable qu'un nouveau-né et pour lequel nous avons du mal à évaluer sa douleur, elle-même soumise à l'hétéro-évaluation. Les études comparent donc souvent les antalgiques entre eux, ou autorisent l'utilisation de bolus d'antalgiques dans les groupes de patients traités et placebo, ce qui est à l'origine de biais potentiels

2.3. Des raisons économiques ?

Comme on vient de le voir, pour plusieurs raisons, mener des études chez le nouveau-né est complexe. Pour les industries pharmaceutiques, mener ces études n'est pas suffisamment rentable, au vu de la faible étendue du marché du médicament chez le nouveau-né.

3. Quelle est la pratique ?

Ainsi, L'utilisation d'une sédation pharmacologique durant la ventilation mécanique n'est pas recommandée en raison du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité^{11,13}. Pourtant devant l'absence d'alternative, l'utilisation des benzodiazépines et des opioïdes est très fréquente^{106,107}.

En 2013, une étude multicentrique appelée European, étudie la sédation et l'antalgie au sein de 66 services de soins intensifs néonataux (NICU) au Royaume Uni. Cette étude inclu tous les nouveau-né de moins de 44 SA et est menée pendant un mois dans chaque centre. Les résultats sont les suivants :

Sur 2691 nouveau-nés inclus, 713 ont une ventilation mécanique et 1978 ont une ventilation spontanée.

83% (n = 592) des nouveau-nés ventilés ont un traitement sédatif ou antalgique, et 7,4% (n = 147) des nouveau-nés non ventilés.

Abstract PC.77 Table

	Ventilated and S/A, n = 592	Non-ventilated, and S/A n = 147
Fentanyl	105 (17.7%)	4 (2.7%)
Midazolam	55 (9.3%)	3 (2.0%)
Paracetamol	17 (2.9%)	92 (62.6%)
Morphine	592 (91.6%)	44 (29.9%)
Sufentanil	2 (0.3%)	0
Neuroblocker	352 (59.4%)	0

En dehors des situations nécessitant une antalgie et/ou sédation prolongée (ventilation, chirurgies, entérocolites ...), les gestes douloureux quand à eux sont assez rarement accompagnés d'une antalgie. C'est ce que constate Carbajal dans l'étude de EIPPAIN¹ publiée en 2008. Comme ce la a été mentionné plus haut, 79,2% des procédures douloureuses ou stressantes sont réalisées sans antalgie spécifique. Cette étude montre également que, bien souvent, les gestes douloureux sont répétés avec plusieurs tentatives afin de parvenir à effectuer le geste.

4. Apport des recommandations existantes

Dans les suites d'articles internationaux¹², certains pays ont produit des recommandations. C'est le cas des Etats-Unis et du Canada¹³, de la Suède¹⁴, de l'Australie¹⁵, et plus récemment de l'Italie¹⁶. Ces recommandations mettent en avant une approche graduée de la douleur, et soulignent l'importance de limiter les procédures douloureuses.¹³ Elles insistent aussi sur l'importance des techniques non médicamenteuses. Ces techniques non médicamenteuses sont actuellement en plein développement¹⁷. Elles tendent à s'intégrer dans la prise en charge globale des nouveau-nés hospitalisés dans les unités de soins intensifs néonataux et trouvent leur place quelque soit le niveau de douleur.

Pourtant il semble incontournable d'utiliser des molécules antalgiques et sédatives pour les douleurs sévères ou les situations telles que la ventilation mécanique ou les chirurgies en période néonatale. Le problème reste donc entier.

Voici une synthèse des recommandations existantes en matière d'antalgie et de sédation du nouveau-né.

En 2006, l'American Academy of Pediatric (APP) et la Canadian Pediatric Society (CPS) ont établi des recommandations.¹³

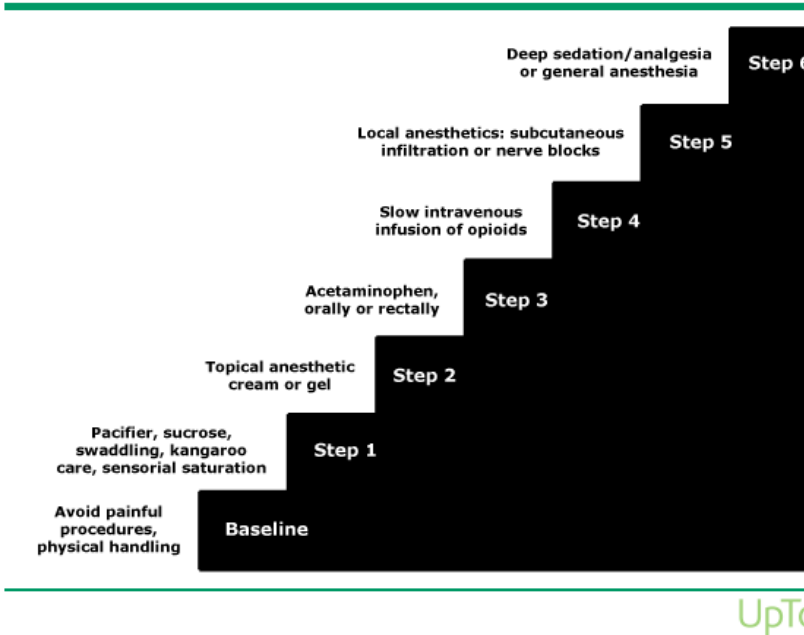
Chaque service prenant en charge des nouveau-nés doit établir un programme de prise en charge de la douleur incluant les points suivants :

- Evaluer en routine la douleur par des outils adaptés.
- Réduire le nombre de procédures douloureuses.
- Prévenir et réduire la douleur aigüe liée aux gestes par des protocoles
- Anticiper et traiter la douleur postopératoire
- Eviter la douleur chronique et le stress en unité de soins intensifs néonataux.

Plusieurs articles, dont les recommandations de la société Italienne de néonatalogie¹⁶ proposent une approche graduée de la douleur, et une combinaison de techniques non médicamenteuses et médicamenteuses pour prévenir et réduire la douleur.

Cette approche par étapes est résumée par le schéma suivant.

Proposed steps for neonatal analgesia



D'après Anand - Prevention and treatment of neonatal pain. at <http://www.uptodate.com.docelec.univ-lyon1.fr/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain>

L'application de ces étapes aux différentes procédures douloureuses doit faire l'objet de protocoles de service.

Dans un article, un expert ²³ propose un protocole geste par geste.

Les recommandations de la société Italienne de néonatalogie ¹⁶ pour chaque geste sont résumées dans le tableau suivant.

Niveau de preuve	Grade de recommandation	Définition
1	A	Méta-analyse d'essais randomisés contrôlés homogènes, un essai randomisé contrôlé puissant
2	B	Méta-analyse d'études de cohorte (homogènes); une étude de cohorte (avec essais randomisés de faible puissance); études prospectives
3	C	Méta-analyses d'études cas-témoin homogènes; une étude cas-témoin
4	D	Cas de séries (études de cohorte de faible puissance et études cas-témoin de faible qualité)
5	E = GPP (Good Practice point)	Avis d'expert (Ici : expérience clinique des auteurs des recommandations)

	Mesures environnementales	Mesures non pharmacologiques	Mesures pharmacologiques : locales et systémiques
Ponctions au talon	<ul style="list-style-type: none"> - Préférer les ponctions veineuses : moins douloureuses et plus efficaces [A] - Inutile de réchauffer le talon avant de piquer [C] - utiliser la distraction/saturation sensorielle [B] - Impliquer la mère si possible (mise au sein, peau à peau) [B] - utiliser une lancette automatique plutôt que manuelle [B] - Ne pas presser le talon, qui doit être bien perfusé. La pression est source de douleur [D] 	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliser le sucrose, la succion non nutritive (SNN), le lait maternel [A] - La SNN et les solutions sucrées ont un effet synergique. [B] - Le sucrose seul est inefficace pour les ponctions au talon répétées chez les nouveau-nés à terme dans les 2 premiers jours de vie. [B] - L'utilisation de glucose est une alternative. [C] - Utiliser des solutions sucrées moins concentrées chez les prématurés. Les solutions concentrées (sucrose 24%, glucose 33%) sont très osmolaires. [D] - La sécurité à long terme de multiples doses de sucrose n'a pas été démontrée [A] 	<ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation de crème EMLA n'est pas recommandée car inefficace. [B] - L'utilisation préemptive de paracétamol avant la procédure n'est pas recommandée car inefficace. [A]
Ponctions artérielles, veineuses, pose de VVC	<ul style="list-style-type: none"> - Mêmes mesures que pour les ponctions au talon - Utiliser un trocart de petit calibre si possible (24-26G) [GPP] 	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliser la SNN, le sucrose, le lait de mère. [A] - Ces mesures sont plus efficaces que la crème EMLA. [C] 	<ul style="list-style-type: none"> - Appliquer si possible de la crème EMLA 60 minutes avant la procédure avec un pansement occlusif non adhésif. [B] - Durant l'application, vérifier l'absence de réaction locale. [D] - Si disponible : utiliser des anesthésiants locaux agissant plus rapidement (crème lidocaïne liposomale 4%) en 30 minutes. [C] - Le gel Tétracaïne 4% n'est recommandé car inefficace chez les nouveau-nés. [A] - L'utilisation d'une analgésie systémique par opioïdes est recommandée dans certaines situations. Chez les nouveau-nés intubés ventilés, un bolus IV est possible. [D]

<p>Injections SC et IM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Privilégier les injections IV [GPP] - Mêmes mesures que pour les ponctions artérielles et veineuses. [GPP] 		<ul style="list-style-type: none"> - Appliquer de la crème EMLA (0,5-1g) 60 minutes avant la procédure. [B]
<p>Pose de VVC chirurgicale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliser du sucrose, la SNN, le lait de mère durant la phase préparatoire quand cela est possible. [GPP] 	<ul style="list-style-type: none"> - Appliquer de la crème EMLA 60 minutes avant la procédure [C] - ou réaliser une infiltration locale de Lidocaïne 1% à la dose de 2 à 4 mg/kg diluée avec du bicarbonate de sodium 6,4% à 1:10. [D] La solution diluée réduit la douleur de l'infiltration. - Sédation : administrer un bolus lent de Fentanyl [D] et Midazolam selon nécessité [GPP] ou un bolus IV de Kétamine. [GPP] - <u>Monitorer</u> le patient et anticiper un éventuel support <u>ventilatoire</u> ou hémodynamique. [GPP] - Si anesthésie générale : administrer un bolus IV de fentanyl et un myorelaxant. [GPP]
<p>Ponction lombaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Quelque soit la position choisie, éviter une flexion excessive de la tête et des genoux sur le tronc : risque d'hypoxie et de lésions vertébrales. [D] - Si possible, utiliser une aiguille 24G <u>Sprotte® atraumatique</u> qui séparent les fibres du ligament jaune sans les léser. [C]. Cela diminue le risque de syndrome -post-PL, et le risque de tumeur <u>epidermoïdes</u> du canal spinal. [D] 	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliser le sucrose, la SNN, et le lait maternel. [GPP] - Appliquer de la crème EMLA 60 minutes avant la procédure. [A] - L'utilisation d'infiltration locale de Lidocaïne n'est pas recommandée. [C] - L'utilisation d'un bolus lent d'opioïde peut être recommandé si l'enfant est intubé. - Chez l'enfant à terme non intubé, à terme et très agité, un bolus de Midazolam peut être envisagé en <u>monitorant</u> les signes vitaux. - Après la procédure, laisser le nouveau-né allongé en <u>monitorant</u> les signes vitaux. [GPP] - Envisager le paracétamol pour le traitement des céphalées post PL. [D]

<p>Pose de drain thoracique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Appliquer les mesures appropriées [GPP] - Si la procédure n'est pas urgente, appliquer de la crème EMLA avant le geste. [GPP] - Si la procédure est urgente, réaliser une infiltration locale de Lidocaïne 1%. [D] - Chez les nouveau-nés intubés ventilés, administrer un bolus IV lent d'opioïde. [D] - Chez les nouveau-nés non intubés, envisager une injection de Kétamine (sauf chez les grands prématurés et petits poids), et envisager l'intubation. [D] - Après la procédure, envisager les opioïdes en continu ou en bolus, et <u>monitorer la douleur</u>. [D]
<p>Retrait de drain thoracique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Appliquer les mesures appropriées [GPP] - Appliquer de la crème EMLA au site d'insertion. [D] - Envisager une injection lente d'opioïdes. [GPP]
<p>Fond d'œil</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Procéder à distance des repas. [GPP] - Ne pas utiliser de Speculum dont la mise en place est douloureuse. [C] - Appliquer les mesures appropriées [GPP], sucrose, SNN [A], lait de mère [GPP] - Lors de l'utilisation de la RetCam, appliquer un collyre anesthésiant : <u>Oxybutopracaine 0,4% ou tétracaïne 1%</u>, et considérer une injection lente d'opioïde ou de Kétamine. [D] ou de <u>Midazolam</u>.²³ - Des essais randomisés ont montré que l'utilisation de collyres anesthésiants locaux, de solutions <u>sucrées</u>, de soins de confort sont insuffisants.
<p>Laser pour rétinopathie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Durant la préparation, appliquer les mesures appropriées. [GPP] - Combiner une anesthésie locale et générale. - Pour l'anesthésie générale : intubation après injection lente d'opioïde et <u>myo-relaxant</u>, ou <u>Midazolam</u> et Kétamine. [D] - L'utilisation d'un masque laryngé est une alternative chez les nouveau-nés n'ayant jamais été intubés. [D] - Assurer une antalgie durant les 24-48h

Circoncision ²³	- utilisation de sucrose	qui <u>suyvent</u> le geste. [D]
		- privilégier un bloc nerveux plutôt qu'une crème anesthésiante [B]

Anesthésie locale ¹⁶		
Molécule	Dose	Sécurité
EMLA (Crème lidocaïne-prilocaine 5%)	0,5 à 1g / 60 minutes avant la procédure/ sous un pansement occlusif non adhésif	Vérifier l'absence de réaction locale toutes les 15 minutes
Crème lidocaïne liposomale 4%	1g / 30 minutes avant la procédure / sous un pansement occlusif	
Lidocaïne 1%	2 à 4 mg/kg tamponné avec bicarbonate de sodium 1 :10	5 mg/kg maximum
Oxybuprocaine 0,4% et Tétracaïne 1%, collyre	1 goutte par <u>oeil</u>	

Principales molécules antalgiques et sédatives ¹⁶		
	Dose en bolus	Dose continue
Morphine	50 à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV en 60 minutes	10 à 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ¹⁶
Fentanyl	0,5 à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV en 30 minutes	0,5 à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ¹⁶
Paracétamol (Acétaminophen) voie IV ou orale	10 à 15 mg/kg sur 15 minutes toutes les 6 à 8h	

Kétamine	0,5 à 2 mg/kg IV	0,5 à 1 mg/kg/h
Thiopental	2 à 6 mg/kg	
Propofol	2,5 mg/kg	0,5 à 4 mg/kg/h
Midazolam		50 à 100 µg/kg/h ²³ ou 10 à 60 µg/kg/h ²⁶⁷

Paracétamol : Recommandations de doses existantes dans la littérature : ²³

	1 à 3 mois	37 à 42 SA	31 à 36 SA	24 à 30 SA
Per os	10 à 15 mg/kg toutes les 6 à 8 heures			
Intra-rectal	20 à 25 mg/kg toutes les 6 à 8 heures			
IV ^{108,109}	60	à 75	50 à 60 mg/kg/L	35 à 50 mg/kg/j
(20 mg/kg puis 10 mg/kg 6h après puis toutes les 6h)				

Curares¹⁶

Vecuronium	0,1 mg/kg	0,05 à 0,1 mg/kg/h
Mivacurium	0,2 à 0,3 mg/kg	

Anesthésie péridurale ¹⁶	
Bupivacaine 0,08 à 0,1 %	0,25 mg/kg/h, maximum 24 à 36 h
Ropivacaine	0,9 mg/kg 0,2 mg/kg/h
Levobupivacaine 0,25%	0,25 à 0,75 mg/kg/h

Intubation trachéale du nouveau né ¹⁶	
Molécule(s)	Grade de recommandation
Association Atropine + opioïde + curare	B
atropine 20 µg/kg sur 1 min + fentanyl 2 µg/kg sur 5 min + mivacurium 0,2 mg/kg IVD	B
atropine 20 µg/kg sur 1 min + fentanyl 5 µg/kg sur 1 min + mivacurium 0,2 mg/kg sur 15 s	C
atropine 20 µg/kg sur 1 min + fentanyl 3-4 µg/kg sur 5 min + suxamethonium 2 mg/kg IVD	C
atropine 10 µg/kg + morphine 100 µg/kg + suxamethonium 1 mg/kg	B
propofol 2,5 mg/kg IVD (2 doses maximum)	B
thiopental 6 mg/kg (2,5%)₁ sur 1 min	B
remifentanyl 1 µg/kg sur & min + midazolam 200 µg/kg	B
atropine 20 µg/kg + ketamine 1 mg/kg	D

L'utilisation d'une sédation et d'une analgésie appropriée pour l'intubation facilite la procédure (moins de tentatives, temps plus court) et réduit les fluctuations physiologiques (hémodynamiques) et la douleur. [A]

Pour l'intubation nasale, de petites doses (0,3 ml/kg) de Lidocaïne gel 2% peuvent être utiles. [D]

Recommandations pour la sédation des nouveau-nés ventilés ²³

- L'utilisation de Morphine en routine n'est pas recommandée [1B]
- L'analgésie chez ces patients doit être adaptée aux besoins individuels. ²³

Recommandations pour l'analgésie post-opératoire

- Les nouveau-nés doivent recevoir une analgésie postopératoire. [1B]
- Les moyens utilisés sont habituellement : approches non pharmacologiques, paracétamol, et opioïdes. ²³

Nous allons étudier plus en détail les données de la littérature concernant les différents aspects de l'antalgie et de la sédation du nouveau-né, à travers :

- La prévention de la douleur
- L'antalgie non médicamenteuse
- L'antalgie médicamenteuse

5. Prévention

La prévention est le meilleur moyen d'éviter la douleur.

Les gestes douloureux sont trop nombreux en néonatalogie, ainsi que l'attestent plusieurs études.^{1,59}

Des recommandations récentes insistent sur la nécessité de développer des stratégies afin de minimiser le nombre de gestes invasifs fréquents et potentiellement douloureux et/ou inconfortables.¹³

Les gestes « systématiques » réalisés en routine doivent être prohibés. Des gestes quotidiens comme les glycémies capillaires ou les gaz du sang, réalisés plusieurs fois par jour chez un même patient et semblant peu douloureux, peuvent être délétères et avoir des conséquences à long terme, notamment par la libération de radicaux libres particulièrement nocifs sur des tissus en développement¹¹⁰

Les gestes douloureux, en dehors de l'urgence, doivent être programmés afin de permettre la réalisation d'une analgésie préventive adaptée, les ponctions veineuses doivent être préférées aux ponctions au talon plus douloureuses, et le matériel utilisé doit être adéquat (par exemple des lancettes mécaniques plutôt que des lancettes manuelles pour les ponctions au talon). Des protocoles spécifiques devraient être rédigés et appliqués dans toutes les unités accueillant des nouveau-nés, ce qui est loin d'être le cas actuellement¹¹¹

Enfin, afin de prévenir le stress et le développement d'une douleur prolongée, voire chronique, il faut aussi prendre garde aux facteurs environnementaux comme la lumière, le bruit, les

manipulations fréquentes qui contribuent à maintenir une activité élevée des voies de la nociception.

L'organisation et le management au sein des équipes sont aussi nécessaires pour introduire et faire perdurer les bonnes pratiques, et une bonne communication soignants-médecins est le meilleur garant de l'application de ces dernières.^{112,113}

6. Antalgie non médicamenteuse

Il s'agit d'un ensemble de méthodes qui doivent être utilisées avant et pendant les gestes douloureux ou inconfortables. Elles peuvent être utilisées seules pour les douleurs de faible intensité, ou en complément d'une antalgie médicamenteuse pour les douleurs plus sévères. Contrairement aux médicaments, ce sont des moyens simples, efficaces et sans danger qui peuvent être mis en oeuvre par les infirmières, le plus souvent sans prescription médicale.¹¹⁴ Ces méthodes sont plus efficaces lorsqu'elles sont utilisées en association plutôt que seules.^{23,115}

Dans certains cas, elles permettent d'éviter le recours aux médicaments ou d'en diminuer les posologies et donc les effets indésirables.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Principales méthodes ayant montré une efficacité¹⁷ :

6.1. Les solutions sucrées orales

Leur efficacité pour réduire la douleur de gestes invasifs peu douloureux (ponction au talon, ponction veineuse) est connue depuis les années 1990¹¹⁹, et les récentes recommandations de l'Afssaps promeuvent leur utilisation¹²⁰.

Le saccharose (24%) comme le glucose 25 à 30 % peuvent être utilisés avec une efficacité comparable.¹¹⁸

Les quantités à administrer varient en fonction du terme de l'enfant de 0,1 à 2 ml (de saccharose 24%). Elles doivent être administrées au moins deux minutes avant le geste, directement dans la bouche, par l'intermédiaire d'une seringue ou d'une tétine.

Une revue de la littérature récente des études randomisées contrôlées ⁷⁷ a montré qu'elles étaient efficaces chez les enfants à terme et prématurés .

Lors des gestes d'effraction cutanée, le sucrose diminue le cri, les réponses physiologiques, les changements d'expression faciale et donc les scores de douleur (de plusieurs échelles multidimensionnelles).

Le mécanisme par lequel ces solutions sucrées diminuent les réponses à la douleur reste imparfaitement élucidé. Des études chez l'animal suggèrent que ces techniques stimulent les systèmes opioïdiques endogènes dans le tronc cérébral. ^{121,122} Toutefois, une étude menée chez l'humain n'a pas montré de changement du taux plasmatique de β -endorphines. ¹²³

Une étude ⁴⁴ controversée ¹²⁴ montre que ces solutions diminuent les scores de douleur mais pas les réponses médullaires et corticales (mesurées par EEG et EMG), alors que des données plus anciennes pourtant montraient l'inverse. ¹²⁵ Une étude récente montre que les solutions sucrées, tout en ayant un effet antalgique lors d'une ponction veineuse ou au talon, ne préviennent pas les phénomènes d'hyperalgésie observés secondairement ⁷⁸. Au vu des résultats de cette étude, les solutions sucrées doivent-elles être considérées comme des antalgiques ¹²⁶?

Les données actuelles montrent que ce procédé n'est pas efficace après 3 mois. ¹²⁷

6.2. La succion non-nutritive

Elle consiste à placer dans la bouche de l'enfant une tétine dans le but de déclencher un réflexe de succion. Dans une méta-analyse récente, cette technique a montré son efficacité chez les nouveau-nés à terme et prématurés. ¹⁷

L'association solution sucrée et succion non nutritive est synergique, et ces deux techniques doivent être associées autant que possible. ¹²⁸

6.3. L'allaitement maternel et le lait maternel

Son efficacité est comparable à celle des solutions sucrées et de la succion non nutritive.¹²⁹ Elle permet également de rendre la mère active dans le soin et permet d'intégrer la dimension développementale à l'antalgie.

6.4. Le peau à peau et les soins Kangourou

Une revue¹³⁰ montre l'efficacité de cette méthode qui a elle aussi un rôle développemental.

6.5. L'emballotement et le regroupement en flexion

Cette technique est efficace par des mécanismes divers¹⁷, et l'utilisation combinée de solution sucrée potentialise ses effets.¹³¹

6.6. La saturation sensorielle

Il s'agit de l'utilisation de stimulations sensorielles diverses (toucher, massage, voix, odeur, goût) durant une procédure douloureuse.^{116,132,133} Cette méthode, combinée aux solutions sucrées, potentialise ses effets.

Une métaanalyse récente¹⁷ (incluant 51 études et 3396 patients) a montré que :

- la succion non nutritive et les soins Kangourou sont efficaces à la fois chez les nouveau-nés à terme et prématurés.
- L'emballotement et le regroupement en flexion sont efficaces plutôt chez les prématurés,
- Le balancement est efficace plutôt chez les nouveau-nés à terme.

Ces méthodes non médicamenteuses s'intègrent dans une prise en charge globale, dans laquelle, par exemple, la limitation des facteurs environnementaux (lumière, bruit, manipulations fréquentes) permet de diminuer le stress environnemental auquel les nouveau-nés sont soumis en néonatalogie. Cette prise en charge doit faire partie de la prise en charge antalgique mais aussi plus générale de l'enfant, quelque soit le niveau de gravité de sa pathologie et de ses atteintes.

Principales études ayant étudié les méthodes non médicamenteuses et niveau de qualité de l'étude. ¹⁶

Méthode non médicamenteuse	Auteurs	Ponction au talon	Ponction veineuse	Autres
Saccharose: de 0,012 à 0,12g, en prise orale, 2 minutes avant le geste 0,2-0,3mL chez les prématurés 1-2mL chez les nouveaux nés a terme	Steven B et al, Cochrane Rev 2004	A	A	-
lait maternel	Shah VS et al. Cochrane Rev 2006	A	A	-
Glucose: 1-2mL de soluté glucosé de 10-33%	Skoqsal Y et al. 1997, Gradin M et al. 2004, Eriksson M et al. 1999, Carbajal R et al. 1999, Carbajal R et al. 1999	C	B	-
Succion non nutritive (SNN)	Fiel T et al. 1984, Shiao, Y et al. 1997, Steven B et al. 1999, Bellieni CV et al. 2001, Corbo MG et al. 2000	B	-	-
Musicothérapie, en association avec NNS	Bo and Callaghan 2000, Butt and Kisilevsky 2000	D	-	-
Maintien en flexion	Corff KE et al. 1995, Axelin A. et al. 2006, Ward and Larson et al. 2004	C	-	Aspiration endo-tracheale ou soins de routine C

Emmaillotage	Fearon et al. 1997, Huang et al. 2004, Prasopkittikun and Tiloskulchai 2003	C	-	-
Contact maternel et portage	Prasopkittikun and Tiloskulchai 2003	D	-	-
Soins Kangourou	Gray L et al. 2000, Johnson C et al. 2003 et 2008, Ludington-Hoe et al. 2005, Feber Sg et al. 2008	B	-	-
Positionnement couché sur le dos	Steven B et al. 1999, Prasopkittikun and Tiloskulchai 2003, Gruneau R et al. 2004	-	-	-
Soins de développement	Sizun J et al. 2002	-	-	C
Stimulation olfactive: arôme vanille	Goubet et al. 2003	-	C	-
Saturation sensorielle	Belieni et al. 2001	B	-	-
Mesures environnementales	Blackburn 1996, Franck 1998, Brandon 2002, Anand 2001, Menon 1998, Sauve 1995, AAP 1997	-	-	D
Présence parentale pendant les soins	Axelin A 2006	-	-	D

MOLECULES ANTALGIQUES ET SEDATIVES EN NEONATOLOGIE: DONNEES DE LA LITTERATURE

1. Les molécules antalgiques

1.1. Les opioïdes

Ils représentent la pierre angulaire de la prise en charge antalgique pour les douleurs modérées à sévères.¹³⁴

1.1.1. Caractéristiques générales

Ils ont un effet à la fois analgésique et sédatif.

Leur fenêtre thérapeutique est large, c'est à dire qu'il existe une grande différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique.

Ils ont montré une efficacité sur les réponses physiologiques et métaboliques à la douleur.

Les opioïdes bénéficient d'une longue expérience clinique d'utilisation chez le nouveau-né et sont utilisés pour soulager la douleur et le stress liés à une ventilation mécanique¹³⁵⁻¹³⁸, aux gestes invasifs dont l'intubation trachéale¹³⁹, ou pour des situations cliniques douloureuses telles que l'entérocolite ulcéro-nécrosante, ou la douleur post-opératoire.

Les 2 principaux opioïdes utilisés en néonatalogie sont morphine et fentanyl.

Des dérivés du fentanyl tels que le sufentanil, l'alfentanil, le remifentanil sont également utilisés par quelques équipes.

On dispose de quelques données sur la pharmacocinétique de ces médicaments chez le nouveau-né. En revanche, nous ne disposons pas encore de données précises sur la pharmacodynamique, l'efficacité et la sécurité de ces produits chez le prématuré.

1.1.2. Mécanisme d'action

Les effets pharmacologiques des morphiniques sont le résultat de leurs interactions complexes avec trois principaux types des récepteurs : mu, delta et kappa.

Chaque type de récepteur est divisé en plusieurs sous- types possédant des effets cliniques différents. Ces récepteurs sont localisés dans les tissus périphériques, dans la jonction synaptique de la corne dorsale médullaire du côté pré- et post-synaptique, ainsi qu'au niveau du tronc cérébral, du thalamus et du cortex cérébral dans ce qui constitue le système de transmission ascendante de la douleur. Ces récepteurs sont également présents dans le système inhibiteur descendant de la douleur situé au niveau de la moelle épinière. Les effets cellulaires des morphiniques comportent une diminution de la libération des neurotransmetteurs pré-synaptiques et une hyperpolarisation des éléments post-synaptiques du système de transmission ascendante du message nociceptif, qui est ainsi inhibée^{140,141}.

1.1.3. Effets secondaires des morphiniques

Les principaux effets secondaires des morphiniques sont :

- Dépression respiratoire
- Hypotension
- Rétention urinaire
- Diminution de la motilité intestinale
- Prurit
- Rigidité thoracique¹⁴²
- Bronchospasmes

Les morphiniques entraînent une libération d'histamine.

C'est cette libération d'Histamine peut conduire à une hypotension et à des épisodes de bronchospasmes.

Le fentanyl entraîne moins de libération d'histamine que la morphine ¹⁴¹, mais son administration rapide peut produire une rigidité thoracique par contraction des muscles de la paroi thoracique, déclenchée par une action sur des récepteurs mu1 des voies Gaba de la moelle épinière ¹⁴⁴.

La Naloxone est un antagoniste des récepteurs mu et peut, de ce fait, antagoniser la plupart des effets secondaires des morphiniques.

1.1.4. Tolérance et dépendance

Une tolérance et une dépendance peuvent apparaître après une utilisation prolongée.

- La tolérance se caractérise par la nécessité d'augmenter progressivement les doses pour maintenir le même effet antalgique. ¹⁴⁵

Dans le cas de la morphine, l'ajout de faibles doses de kétamine ou de Naloxone pourrait limiter ces phénomènes de tolérance. La Naloxone pourrait même prévenir la dépendance. ¹⁴⁶Cette technique a été très peu étudiée chez le nouveau-né pourtant largement exposé à ces problèmes de tolérance et de dépendance.

- L'arrêt ou la diminution trop rapide de la posologie peut conduire au développement d'un syndrome de sevrage. Ses signes cliniques peuvent parfois apparaître, même après un traitement continu n'ayant duré que 48 heures ; cependant, le plus souvent, des manifestations cliniques importantes n'apparaissent qu'après quatre à cinq jours de traitement ¹⁴².

Le syndrome de sevrage peut être évité par une diminution progressive de la perfusion de morphiniques. ¹⁴⁷

- Les phénomènes de tolérance et de sevrage sont plus fréquents quand les morphiniques sont utilisés en continu, plutôt qu'en bolus ; et avec les molécules à courte durée d'action (fentanyl plus que morphine). ^{148,149}

1.1.5. Morphine

1.1.5.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

La morphine exerce son action analgésique essentiellement par une activation des récepteurs mu¹⁵⁰.

Elle a un effet plafond. Après qu'un certain effet thérapeutique ait été atteint, des doses plus élevées produisent plus d'effets secondaires que d'effet thérapeutique.¹³⁴

Son délai d'action est de 5 minutes, puis il existe un pic d'efficacité à 15 minutes.¹³⁴

La pharmacodynamie de la morphine est relativement peu décrite chez le nouveau-né.

Certaines études¹⁵¹ ont suggéré que les nouveau-nés ont besoin de taux plasmatiques de morphine plus élevés que les enfants plus âgés ou les adultes, pour atteindre la même efficacité. Néanmoins, d'autres études¹⁵²⁻¹⁵⁵ contredisent cette théorie.

Il n'a pas été décrit de courbe concentration-réponse de la morphine chez l'enfant. Plusieurs études ont même retrouvé une absence de corrélation entre la concentration de morphine et l'antalgie.¹⁵³

Le métabolisme hépatique de la morphine conduit à la formation de la morphine-3-glucuronide (M3G) et de la morphine-6- glucuronide (M6G). Tandis que la M6G possède un effet analgésique plus puissant que la morphine¹⁵⁶, la M3G bloque les effets analgésiques de la morphine et de la M6G¹⁵⁷. Ces deux métabolites et une partie de la morphine sont sécrétés dans la bile et contribuent à une circulation entérohépatique de la morphine¹⁴². Parfois, une augmentation des taux plasmatiques de morphine peut survenir par relargage de celle-ci à partir des tissus moins bien perfusés ; ces relargages de morphine et la résorption de M6G peuvent conduire à une dépression respiratoire.

Les deux métabolites de la morphine sont éliminés par le rein.¹⁴²

Chez le nouveau-né prématuré, du fait de l'immaturation de la glucuronidation hépatique, le M3G est produit en quantité plus importante que le M6G. Cela est probablement à l'origine du

phénomène de tolérance qui s'installe après quelques jours de traitement dans cette population.^{158,159} Et cela pourrait être à l'origine d'une moins bonne efficacité antalgique.¹⁰⁴

La pharmacocinétique de la morphine chez le nouveau-né est, en revanche, relativement bien documentée. On constate qu'elle est très différente de celle des enfants plus âgés ou des adultes du fait de l'immaturation des mécanismes d'élimination.

Les études¹⁶⁰ montrent que le volume de distribution de la morphine est bien plus faible chez le nouveau-né en comparaison à l'adulte.

L'élimination de la morphine est bien plus lente chez le nouveau-né, et rejoint les valeurs adultes dans les premiers mois de vie (avant de les dépasser).

La demi-vie chez le nouveau-né est de 6 à 12h, et augmente quand l'âge gestationnel diminue.

104

Une étude réalisée par Lynn et al¹⁶¹ s'est intéressée à la clairance de la morphine en période post-opératoire chez des enfants d'âges différents. Elle a permis de montrer que la clairance chez les nouveau-nés est très inférieure à celle retrouvée chez les enfants plus âgés (9,2 ml/kg/min chez les nouveau-nés de 1 à 7 jours de vie, 25,3 ml/kg/min de 1 à 3 mois, et 31 ml/kg/min entre 3 et 6 mois, et 48,9 ml/kg/min entre 6 mois et 1 an et demi.) Les valeurs de clairance adulte sont atteintes à 1 mois de vie.

Chez le prématuré, les études ont montré que la clairance de la morphine augmente avec l'âge gestationnel et le poids^{153,159,162}. Mais, il existe une très grande variabilité interindividuelle¹⁵³ qui incite à la prudence lors de l'utilisation de morphine dans cette population.

Pour avoir un ordre d'idée de la clairance, l'étude de Saarenmaa¹⁵³ réalisée sur 31 nouveau-nés entre 24 et 41 SA retrouve une clairance variant de 0,8 à 6,5 ml/kg/min.

Récemment, a été publié, un modèle¹⁶³ basé sur le poids corporel permettant de prédire la clairance de la morphine y compris chez les prématurés.

1.1.5.2. Efficacité et Effets secondaires : les études contrôlées randomisées disponibles

La libération d’Histamine induite par la morphine peut entraîner des effets secondaires sévères. Chez les enfants présentant une hypovolémie ou un canal artériel persistant, une hypotension peut apparaître. Les grands prématurés sont également plus à risque. Chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (dysplasie broncho-pulmonaire, asthme), il existe un risque de bronchospasme induit par la libération d’Histamine.¹³⁴

La morphine augmente la durée de ventilation et retarde l’alimentation entérale complète. Plusieurs études contrôlées randomisées ont étudié l’efficacité de la morphine et ses effets secondaires.

a/ La morphine chez les nouveau-nés prématurés ventilés

La morphine améliore la synchronisation au respirateur¹⁶⁴, grâce à son action sédatrice. Néanmoins les études montrent un bénéfice limité.

Etude NEOPAIN^{138,165,166} :

Il s’agit d’une vaste étude multicentrique internationale randomisée ayant évalué l’intérêt de la morphine chez les nouveau-nés prématurés ventilés.

Cette étude a inclus 898 prématurés (AG ≤ 32 SA) ventilés randomisés dans 2 groupes : morphine ou Placebo.

Le groupe morphine reçoit : une dose de charge de 100 µg/kg administrée durant 1 heure, suivie d’une perfusion de 10, 20 ou de 30 µg/kg par heure chez des nouveau-nés prématurés âgés respectivement de 23–26, 27–29 ou 30–32 semaines d’aménorrhée (SA).

Dans les 2 groupes, les soignants ont la possibilité de réaliser des doses de morphine IV en bolus lorsque les enfants leur semblaient douloureux.

Dans le groupe morphine :

- Les scores de douleur PIPP sont légèrement plus bas, mais la différence est en réalité petite et atteint des valeurs significatives grâce à l'étendue de la population étudiée.
- Le nombre de doses de morphine supplémentaires est moindre. Mais environ la moitié des patients des 2 groupes n'ont pas nécessité de dose supplémentaire de morphine.
- On dénombre plus d'effets indésirables: plus d'hypotensions, une plus longue durée de ventilation, et un délai plus long pour atteindre une alimentation entérale complète.

En ce qui concerne l'objectif premier de cette étude : évaluer si morphine limite les complications neurologiques à court terme, les résultats sont décevants.

- Dans le groupe morphine, il n'y a pas de différence dans les taux de mortalité, d'HIV, de LMPV (critère composite).

Au total, la morphine semble exposer à des effets secondaires pour un bénéfice limité.

Dans une analyse en sous-groupes excluant les patients ayant reçu des bolus de morphine, la fréquence de survenue du critère composite (mortalité, HIV, LMPV) est retrouvée augmentée dans le groupe morphine (24% contre 15% dans le groupe Placebo, $p = 0,0338$)

De même, si on analyse les nouveau-nés du groupe placebo ayant reçu des bolus de morphine, la fréquence de survenue du critère composite (mortalité, HIV, LMPV) est aussi retrouvée augmentée (34% versus 15% , $p < 0,0001$).¹⁰⁴

Etude de Simons et al¹³⁶ :

Cette étude randomisée Hollandaise, de plus petite taille expose des conclusions semblables.

Elle randomise 150 nouveau-nés prématurés ventilés dans 2 groupes : morphine et Placebo. Les patients reçoivent le traitement en continu pendant 7 jours à la dose de 100 µg/kg puis 10 µg/kg/h. Dans cette étude, la morphine n'a pas d'effet significatif sur les scores de douleur (NIPS, PIPP, visual analog scale), comparée au placebo. . Dans le groupe morphine une diminution significative des taux d'HIV est observée mais pas de différence en terme de mauvais devenir neurologique.

La méta-analyse de Bellù et al¹³⁷:

En 2010, cette équipe réalise une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur l'utilisation des opioïdes chez les nouveau-nés ventilés.

13 études sont sélectionnées. Il existe une variabilité importante dans la méthodologie de ces études.

Cette méta-analyse montre que :

La morphine permet une diminution discrète des scores de douleur selon l'échelle PIPP (-1,71, IC 95% -3,18 à -0,24). (4 études^{136,138})

Il n'y a pas de différence dans les taux de mortalité (5 études) , les durées de ventilation (10 études), le nombre d'entérocolites ulcéro-nécrosantes, de dysplasies broncho-pulmonaires, d'HIV, de LMPV, d'hypotensions ayant nécessité une intervention médicale.

Les patients du groupe morphine ont des délais plus longs pour atteindre une alimentation entérale complète, surtout les prématurés.

En somme :

Chez les nouveau-nés ventilés prématurés : la morphine entraîne des effets indésirables significatifs (hypotension, retard d'alimentation entérale complète).

Son utilisation doit être prudente chez les enfants de moins de 27 SA et chez ceux qui présentent une hypotension préalable à la perfusion de morphine¹⁶⁵.

Elle ne semble pas empêcher la survenue de complications neurologiques^{138,167,168}.

L'utilisation de morphine en continu pour faciliter la ventilation ne peut donc pas être recommandée chez les nouveau-nés prématurés.

b/ La morphine chez les nouveau-nés ventilés à terme

Chez les nouveau-nés à terme, les effets secondaires sont moindres mais la morphine augmente la durée de ventilation, comme le montre une étude rétrospective ¹⁶⁹ menée sur 62 nouveau-nés à terme. Dans cette étude, la morphine augmente la durée de ventilation, mais pas les effets secondaires (hypotension et apnées.)

c/ La morphine en post-opératoire

Il n'existe pas, à ce jour, d'essai randomisé ayant étudié la morphine en post-opératoire, en comparaison à un placebo.

Des études observationnelles ¹⁷⁰⁻¹⁷³ ayant comparé l'utilisation de morphine en continu et en discontinu (bolus) suggèrent que la morphine est efficace en post-opératoire. Toutefois, ces études ne montrent pas de bénéfice de l'utilisation continue de la morphine, par rapport à l'utilisation discontinuée, probablement en raison de la demi-vie prolongée de cette molécule chez les nouveau-nés.

d/ La morphine pour les gestes douloureux

Alors que la morphine semble relativement efficace pour la douleur continue, son efficacité pour la douleur ponctuelle induite par un geste est moins évidente.

Les résultats des études contrôlées randomisées sont contradictoires.

Une première étude ¹⁷⁴, plutôt encourageante, a randomisé les nouveau-nés devant subir une pose de voie veineuse centrale en 3 groupes : anesthésie locale seule, anesthésie locale et morphine, morphine seule. Cette étude montre une diminution des scores de douleur dans les 2 groupes utilisant la morphine au détriment d'une durée de ventilation plus longue.

Des travaux récents ont, quand à eux, montré que la morphine administrée en perfusion continue ne diminue pas suffisamment les scores de douleur lors des aspirations trachéales¹³⁶ ou lors d'une ponction au talon^{175 158} chez le nouveau-né prématuré.

Une analyse détaillée de la pharmacodynamie de la morphine chez les nouveau-nés ventilés prématurés¹⁷⁶ a montré qu'il n'y avait pas de rapport entre le taux plasmatique de morphine et la réponse douloureuse à une aspiration trachéale.

De même, une étude pilote de Franck et al¹⁷⁷ a révélé que , chez les nouveau-nés prématurés, en post-opératoire, une dose de morphine ne produisait aucun changement dans le taux plasmatique de Norépinephrine, le tonus vagal, et le reflexe de retrait.

Ces résultats suggèrent fortement qu'une perfusion continue de morphine n'élimine pas la nécessité d'administrer d'autres moyens analgésiques (tels que les solutions sucrées ou la succion) chez les nouveau-nés lors de la réalisation des gestes douloureux.

e/ La morphine dans les asphyxies périnatales

Bien que les données soient limitées, il semble que la morphine apporte un bénéfice chez les enfants présentant une asphyxie périnatale.

C'est en tout cas ce que montre une étude observationnelle¹⁷⁸ menée sur 52 enfants à terme présentant une asphyxie périnatale significative. Les imageries cérébrales (IRM) montrent une diminution des lésions neurologiques chez ceux qui ont reçu de la morphine.

1.1.5.3. Effets sur le développement neurologique à long terme

Les données précliniques suggèrent que les opioïdes pourraient altérer le développement neurologique.

De nombreux mécanismes médiés par les opioïdes sont impliqués dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaire.^{179,180}

Chez les rats exposés précocement aux opioïdes, on peut observer une diminution de la densité neuronale et une augmentation de l'apoptose.^{181,182} Cela réduit la croissance cérébrale et conduit à des taux plus bas de facteurs de croissance neuronaux, marqueur de la plasticité synaptique, et modulateur de l'apprentissage et de la mémoire.^{183,184} Ces effets sur le développement du système nerveux central se traduisent par des anomalies du développement des fonctions cognitives. Les rats exposés à la morphine en période post-natale ont une activité motrice et des capacités d'apprentissage diminuées.^{185,186}

Chez l'humain, les études de l'impact de l'exposition à la morphine en période néonatale sur le développement neurologique à long terme sont contradictoires.

Une étude¹⁶⁸ du devenir à 5-6 ans de la cohorte de 2 études (n=87) a montré l'absence d'impact de la morphine sur les fonctions motrices, intellectuelles ou comportementales.

Une étude d'une partie de la cohorte NEOPAIN (n = 572)¹⁸⁷ a évalué le développement neurologique des enfants à 36 SA d'âge corrigé. Les enfants randomisés dans le groupe morphine présentent un tonus augmenté selon l'angle poplité.

En 2009, Grunau et al⁹⁴ publient une étude montrant que l'utilisation de morphine en période néonatale est associée à un mauvais développement moteur à 8 mois mais pas à 18 mois

En 2012, une étude pilote¹⁸⁸ ayant évalué quelques enfants de la cohorte NEOPAIN à 5-7 ans a montré que le QI était identique dans les 2 groupes. Mais les enfants du groupe morphine avaient un périmètre crânien diminué, des troubles de la mémoire, et des difficultés sociales augmentées.

En 2011, une étude de de Graaf ¹⁸⁹ et al montre que l'utilisation de morphine en période néonatale altère le QI à 5 ans (au niveau de l'analyse visuelle).

En 2013, la même équipe ¹⁹⁰ montre que lorsque l'on étudie les mêmes patients à 8-9 ans, le développement neuro-psychologique n'est pas influencé par l'utilisation de morphine en période néonatale.

1.1.5.4. Doses recommandées

Des recommandations de doses initiales ont été faites pour les nouveau-nés gravement malades en ventilation artificielle ou pour les nouveau-nés qui ont subi une intervention chirurgicale : 100 à 150 µg/kg en doses intermittentes perfusées sur une durée de 30 à 60 minutes et administrées toutes les 4 à 6 heures ou 10 à 50 µg/kg par heure en perfusion continue. ¹⁴²

Cependant, au vu des résultats de l'étude NEOPAIN, ces doses initiales doivent très vraisemblablement être un peu plus basses chez les très grands prématurés. Il en va de même pour les nouveau-nés qui ne sont pas ventilés ou qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique, ou encore qui sont atteints d'un spina bifida. Un titrage initial est indispensable afin d'obtenir un effet analgésique efficace. ¹⁴²

Chez le nouveau-né prématuré ventilé, des perfusions intraveineuses continues allant de 10 à 30 µg/kg par heure se sont montrées efficaces pour réduire les scores de douleur ^{154,191}.

Pour les très grands prématurés, des doses de 3 à 5 µg/kg par heure pourraient même suffire.

134

1.1.6. Fentanyl

1.1.6.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Le fentanyl, qui agit sur les récepteurs mu, est 50 à 100 fois plus puissant que la morphine.

En raison de sa grande liposolubilité, qui lui permet de traverser rapidement la barrière hémato-encéphalique, le fentanyl possède un début d'action rapide (3 minutes) et une durée d'action courte (30 à 60 minutes)¹⁹².

Le fentanyl possède deux propriétés qui peuvent lui donner un avantage par rapport à la morphine.

Premièrement, il entraîne une moindre libération d'histamine et donc moins de risque d'hypotension et de bronchospasme, et il semble donc plus adapté pour les nouveau-nés qui ont une hypovolémie ou une instabilité hémodynamique, une cardiopathie congénitale ou une hyperréactivité bronchique.

Deuxièmement, le fentanyl réduit les résistances vasculaires, ce qui le rend potentiellement utile chez les enfants présentant une hypertension pulmonaire persistante. Il évite une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire induite par la douleur.^{49,193}

Plusieurs études de petite taille ont décrit la pharmacocinétique du fentanyl chez le nouveau-né.

Le fentanyl est métabolisé dans le foie et tous ses métabolites sont inactifs¹⁹⁴. En cas d'hyperpression intra-abdominale (par exemple, chirurgie), l'élimination du fentanyl peut être perturbée en raison d'une baisse du flux hépatique.^{195,196}

Chez le prématuré, l'immaturation hépatique retarde probablement l'élimination du fentanyl.¹⁰⁴

Les quelques études de pharmacocinétique vont en tout cas en ce sens, montrant une demi-vie proche de celle de la morphine, et suggérant une accumulation lors des perfusions continues.¹⁰⁴

En cas d'utilisation prolongée, une large accumulation dans les tissus graisseux et musculaires peut avoir lieu, créant ainsi un risque de relargage tardif responsable d'une prolongation des effets sédatifs ; des augmentations des taux plasmatiques de fentanyl, après l'arrêt de son administration, ont ainsi été décrites.¹⁹⁵

Les études montrent une corrélation directe entre le taux plasmatique du fentanyl et son effet clinique.¹⁹⁷

Lorsque le fentanyl est utilisé pour la sédation des nouveau-nés, les concentrations plasmatiques nécessaires pour une sédation adéquate augmentent d'une façon constante, indiquant ainsi le développement d'une tolérance rapide aux effets sédatifs du fentanyl. Cette tolérance est particulièrement marquée lors de l'utilisation durant une circulation extracorporelle (ECMO)^{145,198}.

Le fentanyl entraîne une dépendance plus importante que la morphine et est très pourvoyeur de syndromes de sevrage.¹⁹⁸

Cette molécule existe en patchs transdermique mais le dosage de ces patchs n'est pas adapté aux nouveau-nés et l'absorption est très variable selon la vasodilatation cutanée. Ce mode d'administration ne doit pas être utilisé en priorité, l'utilisation intraveineuse est plus sûre.¹³⁴

1.1.6.2. Efficacité / effets secondaires : études existantes

a/ Le fentanyl chez les nouveau-nés ventilés

On peut trouver plusieurs études contrôlées randomisées de petite taille¹⁹⁹⁻²⁰¹.

Elles montrent que le fentanyl permet une diminution des réponses endocriniennes (taux d'hormones de stress), et des réponses comportementales à la douleur, et une diminution du nombre d'épisodes d'hypoxie.^{200,201}

En revanche, les enfants traités par fentanyl ont besoin de pressions de ventilation plus élevées, suggérant un effet pulmonaire délétère indépendant de la dépression respiratoire.^{104,199} Cette hypothèse est corroborée par l'observation d'épisodes de rigidité thoracique après des bolus de fentanyl.¹⁴⁴

Une étude²⁰¹ montre l'absence d'impact du fentanyl sur la survenue d'HIV, de LMPV et la mortalité.

Une étude randomisée contrôlée multicentrique plus vaste a été publiée récemment (en 2013) par une équipe italienne : l'étude de Ancora et al²⁰². Elle a randomisé des nouveau-nés

prématurés (≤ 32 SA) ventilés dans 2 groupes : fentanyl et Placebo. Dans les 2 groupes, l'utilisation de bolus de fentanyl était possible. Le fentanyl diminue la douleur aiguë (score PIPP) mais pas la douleur chronique (score EDIN). Il y avait plus d'effets secondaires dans le groupe fentanyl : plus longue durée de ventilation et retard d'émission du méconium.

Les effets du fentanyl sur le développement neurologique à long terme n'ont pas été étudiés à ce jour.

b/ Le fentanyl et ses dérivés pour l'intubation

Le fentanyl ou ces dérivés d'action plus rapide (remifentanyl, alfentanyl) sont souvent utilisés pour l'intubation.^{203,204}

1.1.6.3. Comparaison morphine/fentanyl

Les études réalisées^{148,158,198,205} ont montré que, en comparaison à la morphine, le fentanyl :

- A moins d'effet sédatif
- Est moins hypotenseur
- Diminue moins la motilité gastro-intestinale
- Cause moins de rétention aiguë d'urines.
- En revanche le fentanyl s'accompagne de plus de phénomènes de tolérance et de syndrome de sevrage.¹⁹⁸
- Le taux de survenue de complications neurologiques sévères (HIV et mortalité) n'est pas différent dans les groupes fentanyl et morphine.¹⁵⁸
- A doses équianalgésiques, le fentanyl est aussi dépresseur respiratoire que la morphine. L'impact du fentanyl sur la durée de ventilation n'a pas fait l'objet d'études contrôlées.

1.1.6.4. Comparaison fentanyl/Tramadol

Une étude récente ²⁰⁶ ayant comparé les utilisations en continu de fentanyl et de Tramadol en post-opératoire chez les nouveau-nés prématurés ventilés a montré que ces 2 molécules étaient équivalentes, en terme d'efficacité sur les scores de douleur, de durée de ventilation, et de durée d'introduction de l'alimentation entérale.

1.1.6.5. Doses recommandées

Chez les nouveau-nés prématurés ventilés, il a été montré que le fentanyl, administré en continu à des doses d'environ 1 µg/kg par heure ^{201,202} ou à des doses uniques de 3 µg/kg ²⁰⁰, réduit les scores de douleur (PIPP mais pas EDIN), les désaturations d'oxygène et les réponses neuroendocriniennes de stress.

Les doses de fentanyl habituellement conseillées sont de 0,5 à 3 µg/kg, suivies d'une perfusion continue de 0,5 à 4 µg/kg par heure ¹⁴²;

Pour les nouveau-nés prématurés, Yaster, et al. recommandent des doses de 0,5 à 1 µg/kg par heure ¹⁶⁵;

Pour l'analgésie des gestes de courte durée, l'administration de 0,5 à 1 µg/kg toutes les 10 à 15 minutes est souvent efficace ¹⁴².

1.1.7. Sufentanil

Le sufentanil est le morphinique le plus puissant actuellement disponible pour une utilisation clinique ; il est cinq à dix fois plus puissant que le fentanyl.¹⁴²

Il a un début d'action légèrement plus rapide que le fentanyl, mais une durée d'action plus courte.¹⁹⁴

Il a été suggéré que le sufentanil soit réservé à la douleur postopératoire des nouveau-nés ou pour la sédation des nouveau-nés devenus tolérants à d'autres morphiniques¹⁴². Cependant, plusieurs équipes utilisent le sufentanil pour une sédation prolongée ou pour l'analgésie des gestes.

Une étude contrôlée de petite taille (n = 20)²⁰⁸ a montré que le sufentanil et le fentanyl étaient équivalents pour la sédation de nouveau-nés à terme ventilés.

Pour la sédation-analgésie des nouveau-nés, Seguin, et al. ont rapporté l'efficacité et la bonne tolérance d'une dose de charge de 0,2 µg/kg perfusée sur 20 minutes, suivie d'une perfusion continue initiale de 0,05 µg/kg par heure²⁰⁹.

Il a été rapporté que l'administration de sufentanil aux nouveau-nés très prématurés modifie leur électroencéphalogramme (EEG)²¹⁰ ; par conséquent, il est recommandé de tenir compte de l'administration de sufentanil lors de l'interprétation de cet examen.

1.1.8. Alfentanil (Rapifen ®)

L'alfentanil est un dérivé du fentanyl.

Il possède une moindre liposolubilité et entraîne moins de libération d'histamine que le fentanyl.¹⁴²

Chez le nouveau-né, son efficacité analgésique est estimée à environ un tiers de celle du fentanyl²¹¹.

L'alfentanil agit plus rapidement et a une durée d'action plus courte que le fentanyl¹⁹⁴.

Cette brève durée d'action rend l'alfentanil potentiellement utile pour l'analgésie de gestes douloureux de courte durée.

Il a été rapporté que le taux de liaison aux protéines plasmatiques est plus important chez le nouveau-né à terme que chez le prématuré.²¹²

Les doses recommandées sont de 10 à 20 µg/kg en intraveineux.

Malheureusement, une dose de 20 µg/kg est associée à un taux élevé de rigidité thoracique.²¹³

1.1.9. Remifentanil (Ultiva®)

Il s'agit aussi d'un dérivé du fentanyl d'action plus rapide.

Contrairement au sufentanil et à l'alfentanil, il n'est pas métabolisé par le foie mais par des estérases plasmatiques, et son élimination n'est donc pas influencée par l'immaturité hépatique des prématurés.

Plusieurs études récentes sont parues.

Une étude contrôlée randomisée²¹⁴ de petite taille (20 nouveau-nés prématurés) a montré que les conditions d'intubation étaient meilleures lorsque l'on utilisait du remifentanil plutôt que de la morphine. Aucune complication n'était observée dans cette étude que ce soit avec le fentanyl ou la morphine

Sa courte durée d'action le rend particulièrement intéressant pour les chirurgies néonatales de courte durée²¹⁵, l'intubation²¹⁶, l'antalgie des gestes^{217,218}.

Mais certaines études s'intéressent aussi à cette molécule pour la ventilation mécanique²¹⁹, l'antalgie post-opératoire²²⁰

1.1.10. La méthadone : une piste à explorer ?

Cette molécule est assez fréquemment utilisée dans le traitement du syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Mais elle pourrait aussi être intéressante comme antalgique.

La méthadone a un début d'action lent (20 minutes en IV, 20-60 minutes par voie orale), une bonne biodisponibilité orale (75 à 85%) et une durée d'élimination prolongée (demi-vie de 19h chez l'enfant et 41h chez le nouveau-né).¹³⁴

Elle est assez proche de la morphine, mais présente des mécanismes d'actions supplémentaires qui pourraient la rendre avantageuse dans la population des prématurés.

En plus d'activer les récepteurs opioïdes mu, comme la morphine, elle désensibilise les récepteurs opioïdes delta et a un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA. Son action sur les récepteurs delta pourrait empêcher le phénomène de tolérance qui apparaît avec la morphine.

²²¹ Son action d'antagoniste NMDA permet un effet analgésique additionnel qui pourrait repousser le développement d'une tolérance. ²²²

En plus des avantages liés à son mécanisme d'action, elle présente aussi celui d'être moins coûteuse que les opioïdes couramment utilisés.

S'il s'agit d'une piste intéressante, peu d'études ont étudié à ce jour l'intérêt de cette nouvelle « vieille drogue » dans l'antalgie des prématurés.

1.1.11. Nalbuphine

La nalbuphine (Nubain®) est un morphinique de type agoniste-antagoniste. Comme tous les morphiniques de ce type, elle possède un « effet plafond ». C'est-à-dire qu'au-delà d'une certaine dose, l'administration de nalbuphine supplémentaire ou d'un agoniste mu n'entraîne pas d'effet analgésique additionnel.

La nalbuphine a un effet analgésique par son action agoniste partielle au niveau des récepteurs kappa, et agoniste totale au niveau des récepteurs delta ; en revanche, elle est antagoniste sur les récepteurs mu .

Un avantage des morphiniques agonistes-antagonistes, décrit chez les adultes et les grands enfants, est leur effet analgésique avec peu d'effet dépresseur respiratoire. ¹⁴²

Une étude fondée sur l'administration de nalbuphine aux mères lors de l'accouchement a permis d'estimer la demi-vie plasmatique de la nalbuphine à 4,1 heures chez le nouveau-né. ²²³

Certaines études ont été réalisées chez l'enfant ²²⁴, mais aucune étude sur les effets analgésiques ou la tolérance de la nalbuphine chez le nouveau-né n'a été rapportée.

En revanche, quelques publications concernant l'administration de nalbuphine aux mères avant l'accouchement ont signalé des troubles du rythme cardiaque fœtal, une bradycardie fœtale et une dépression respiratoire chez le nouveau-né à la naissance.²²⁵

Ces publications incitent à la prudence lors de l'utilisation de la nalbuphine chez le nouveau-né.

1.1.12. L'utilisation des opioïdes sous forme de NCA- NPCA

L'utilisation du système de NCA (Nurse Controlled Analgesia) ou NPCA (Nurse and Parents Controlled Analgesia) consiste en la réalisation de bolus d'opioïdes par les infirmières ou les parents lorsque l'enfant semble douloureux.

C'est un système proche de la PCA (Patient Controlled Analgesia) utilisée chez l'adulte, mais les bolus sont réalisés par un soignant et non par le patient.

On définit de la même façon : la dose par bolus, l'intervalle de temps entre 2 bolus, un nombre maximal de bolus et une dose maximale par unité de temps.

Les NCA sont de plus en plus utilisées en pédiatrie, mais sont encore peu utilisées chez les nouveau-nés.²²⁶

C'est une piste intéressante à explorer pour limiter la dose totale et les complications des opioïdes.¹³

Des études ont été réalisées récemment avec la morphine et montre une diminution importante de la quantité de morphine administrée.²²⁷

En revanche l'utilisation d'une dose continue, en plus des bolus pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire.²²⁸

Des exemples de protocoles de NCA sont disponibles en suivant ce lien : <http://www.gosh.nhs.uk/health-professionals/clinical-specialties/pain-control-service-information-for-health-professionals/download-documentation/>²²⁹

1.1.13. Conclusion sur les opioïdes

Au total, selon les recommandations canadiennes ¹³, les opioïdes ne peuvent être recommandés chez les nouveau-nés prématurés ventilés, étant donné leurs effets secondaires et l'absence de bénéfice démontré à long terme.

S'ils sont utilisés, une extrême prudence est nécessaire chez les très grands prématurés (23 à 26 SA) les plus exposés aux effets secondaires, et chez ceux présentant une hypotension avant le début du traitement. ²³

Ils semblent apporter un bénéfice en post-opératoire, ou pour les gestes (pose de VVC, intubation).

La morphine semble aussi apporter un bénéfice dans les asphyxies périnatales.

Le fentanyl semble plus adapté à la douleur post-opératoire, surtout lorsqu'il existe un risque d'hypotension, ou chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). ²³

Les opioïdes en résumé :

Molécule	Avantages	Inconvénients	Doses recommandées	
			terme	Prématuré
morphine	<p>Antalgie / sédation</p> <p>Synchronisation au respirateur</p> <p>Peu cher</p>	<p>Dépression respiratoire/Augmentation de la durée de ventilation</p> <p>Hypotension (< 27 SA, hypovolémie)</p> <p>Diminution de la motilité intestinale / retard d'alimentation entérale complète</p> <p>Rétention d'urines</p> <p>Tolérance et dépendance</p> <p>Bronchospasme</p> <p>Efficacité antalgique discutée sur les gestes</p> <p>Pas d'effets sur les complications neurologiques</p>	<p>10 à 50 µg/kg/h</p>	<p>10 à 30 µg/kg/h</p>
fentanyl	<p>action plus rapide (que morphine)</p> <p>moins d'hypotension</p> <p>moins d'effets sur la motilité intestinale</p>	<p>Dépression respiratoire</p> <p>idem</p> <p>Action plus courte (que morphine)</p> <p>Plus de tolérance et</p>	<p>0,5 à 3 µg/kg/h</p>	<p>0,5 à 1 µg/kg/h</p>

	moins de rétention d'urines	dépendance Relargage Rigidité thoracique (bolus)		
sufentanil	action plus rapide (que fentanyl)	action plus courte (que fentanyl)	0,2 µg/kg sur 20 minutes puis 0,05 µg/kg/h	
alfentanil (Rapifen®) remifentanil (Ultiva®)	Action plus rapide (que sufentanil)	Action plus courte (que sufentanil)	alfentanil 10 à 20 µg/kg	
méthadone	Action prolongée Diminution tolérance Faible coût	Action lente		

1.2. La kétamine

La kétamine a été, et est encore largement utilisée, en réanimation néonatale pour la sédation et l'analgésie du nouveau-né.

Elle est essentiellement utilisée pour le soulagement de la douleur des gestes, ainsi que pour l'analgésie per et post-opératoire.

La kétamine a aussi été utilisée pour le soulagement de la douleur et la sédation lors de la cryothérapie chez des nouveau-nés prématurés présentant une rétinopathie^{230,231}

Malgré une utilisation large, les publications sur l'utilisation de la kétamine chez le nouveau-né sont relativement peu nombreuses²³².

1.2.1. Caractéristiques

C'est un inhibiteur du glutamate au niveau des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate).

Elle possède une excellente action analgésique, sédative et amnésique, et peut être administrée par voie intraveineuse ou entérale.

C'est une des seules molécules qui offre une action analgésique et sédative puissante tout en maintenant une stabilité des fonctions cardiovasculaires et respiratoires.²³³

La kétamine a, par ailleurs, un effet bronchodilatateur et améliore la compliance pulmonaire¹⁴².

1.2.2. Effets indésirables à court terme

- Effets psychodysleptique (surtout des hallucinations) qui peuvent être diminué par l'adjonction de midazolam¹⁴²
- Hypertension artérielle
- Hypertension intracrânienne.

Cependant, dans une étude²³⁴ utilisant l'échographie doppler pulsé pour mesurer la vitesse télédiastolique de l'artère cérébrale moyenne, la vitesse systolique de pointe,

la vélocité artérielle moyenne et l'index de résistance, l'administration de kétamine n'a pas induit de changement dans la perfusion cérébrale.

- La kétamine entraîne une production importante de sécrétions au niveau des glandes salivaires et des voies respiratoires hautes. Cette hypersécrétion peut être évitée par l'administration préalable d'atropine à la dose 10 à 20 µg/kg.

1.2.3. Effets à long terme : un débat toujours en cours

Certaines études réalisées chez l'animal (rats puis primates) ont montré des effets neuro-dégénératifs de la kétamine et d'autres antagonistes NMDA, par induction d'apoptose. ^{235,236}

237

Ces études animales ont aussi montré que cette apoptose s'accompagnait d'un retard de développement psychomoteur à long terme.

D'autres molécules anesthésiques sont incriminées dans ces études : le midazolam et l'isofurane.

De nombreux débats existent à propos de ces études. ²³⁸

La question est de savoir si ces résultats sont extrapolables au nouveau-né et aux conditions d'utilisation de ces molécules chez le nouveau-né.

Certain auteurs ^{239,240} ont avancé que les conditions expérimentales de cette recherche animale étaient très loin des conditions cliniques d'utilisation chez le nouveau-né humain et ne permettaient pas une extrapolation des résultats.

Les mêmes auteurs ont même montré que, au contraire, l'utilisation de kétamine lors d'une douleur inflammatoire, pouvait limiter l'apoptose induite par cette douleur inflammatoire.

241,242

Toutes ces études sont réalisées chez l'animal.

De rares études conduites chez l'homme et ayant étudié le développement psychomoteur des enfants exposés ou pas à des produits anesthésiants en période néonatale ont des résultats contradictoires, et leur niveau de preuve est très limité.²³⁸

Là encore, d'autres études sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme chez les nouveau-nés à terme ou prématurés.

Ces résultats doivent probablement nous inviter à ne pas utiliser la kétamine pour une sédation prolongée chez le nouveau-né à terme ou prématuré, et peut-être de la réserver à la douleur des gestes ou per-opératoire, ou aux nouveau-nés avec une instabilité hémodynamique (cardiopathies congénitales, hernies diaphragmatiques).²³

1.2.4. Utilisation recommandée

Il n'est pas conseillé d'utiliser la kétamine pendant une longue durée en perfusion continue chez le nouveau-né prématuré¹⁴²

Les doses recommandées sont de 0,5 à 2 mg/kg par voie intraveineuse ou de 2 à 5 mg/kg per os ou intrarectal.¹⁴²

1.3. Une piste à explorer : la dexmedetomidine

Cette molécule est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques, qui procure analgésie, sédation et anxiolyse, en réduisant l'activation sympathique du locus coeruleus et la libération de substance P dans la corne dorsale de moelle épinière. ²⁴³

Pour le moment, cette molécule est approuvée aux Etats-Unis (2008, Food and drug administration) pour la sédation courte chez l'adulte, mais pas encore chez l'enfant.

Pourtant, plus de 200 études sont parues sur l'utilisation de la dexmedetomidine chez l'adulte et l'enfant, pour une utilisation courte ou prolongée. ^{104,244}

Son efficacité a été décrite chez les nouveau-nés prématurés ventilés. ²⁴⁵

Une étude ²⁴⁶ a comparé la dexmedetomidine et le fentanyl dans cette population, et montré que les nouveau-nés traités par cette molécule avaient besoin de moins de molécules sédatives supplémentaires, que ceux traités par fentanyl.

Les études randomisés menées chez l'adulte sont arrivés aux mêmes conclusions : un meilleur niveau de sédation et moins de delirium avec cette molécule qu'avec la morphine ²⁴⁷ et les benzodiazépines. ^{248,249}

En ce qui concerne les effets secondaires, la dexmedetomidine semble offrir de nombreux avantages, par rapport aux molécules sédatives couramment utilisées :

- Elle n'a pas les effets secondaires respiratoires des benzodiazépines et de morphiniques. ²⁵⁰

Les nouveau-nés traités par dexmedetomidine ont une durée de ventilation mécanique plus courte que ceux traités par fentanyl. ²⁴⁶

Ces données sont corrélées à celles d'études randomisées menées chez l'adulte. ^{247,248}

De plus, des études précliniques ²⁵¹ ont montrés des taux de chemokines et cytokines (témoins de l'inflammation pulmonaire) moindres chez les rats ventilés sédatisés par cette molécule.

Ces 2 éléments nous amènent à penser que la dexmedetomidine pourrait diminuer le risque de dysplasie broncho-pulmonaire chez le prématuré.

- Cette molécule a peu d'effets sur la motilité gastro-intestinale.²⁵²

Les nouveau-nés traités par dexmedetomidine atteignent une alimentation à ration complète plus rapidement que ceux traités par fentanyl.²⁴⁶ Cela signifie que le nouveau-né a besoin d'une voie veineuse centrale moins longtemps ce qui diminue le risque de sepsis.²⁵³
- La dexmedetomidine préserve la fonction des polynucléaires neutrophiles^{254,255} (contrairement aux opioïdes et aux benzodiazépines qui l'altèrent et inhibe la réponse cytokinique, ce qui la rend avantageuse en cas de sepsis.

Ces différences peuvent expliquer le bénéfice observé dans des études animales lors de l'utilisation de dexmedetomidine en contexte de choc septique plutôt que des opioïdes ou des benzodiazépines.²⁵⁶

L'action de la dexmedetomidine sur la production de cytokines a été reproduite dans des modèles humains de choc septique.²⁵²

Les études menées chez les nouveau-nés ont montrés une diminution du nombre de sepsis par rapport à ceux traités par fentanyl.²⁴⁶

Les études randomisées menées chez l'adulte sont arrivées au même résultat en comparaison au midazolam.²⁴⁹

Mais la dexmedetomidine a bien sûr, elle aussi ses effets secondaires.

L'effet secondaire principal semble être l'hypotension artérielle.^{257,258}

Cet effet secondaire est fréquent chez l'enfant et l'adulte lors de la réalisation de bolus.

L'incidence est la même qu'avec des bolus de midazolam et de fentanyl.

Des études sont nécessaires pour évaluer l'importance de cet effet secondaire chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré.

Pour ce qui est des lésions neurologiques à court terme, les études ne retrouvent pas de différence dans la survenue d'HIV et LMPV que les enfants soient traités par dexmedetomidine ou fentanyl.²⁴⁶

Concernant l'impact sur le développement neurologique à long terme, la dexmedetomidine semble procurer une neuro-protection du système nerveux en développement par de multiples mécanismes.²⁵⁹⁻²⁶¹

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la dexmedetomidine n'ont pas encore été décrites chez le nouveau-né à terme ou prématuré. Très peu de données existent chez l'enfant.²⁶²

Mais c'est en tout cas une molécule prometteuse et qui devrait faire l'objet d'études dans les années à venir.

2. Les molécules sédatives

2.1. Le midazolam (Hypnovel[®]) : un sédatif, non antalgique

2.1.1. Pharmacocinétique/pharmacodynamie

Le midazolam est une benzodiazépine qui agit sur le récepteur au GABA_A (acide gamma-amino butyrique A) en augmentant l'action inhibitrice de ce neurotransmetteur.

Cela lui confère une action sédative et anxiolytique.

Il n'est pas antalgique.

Pour la sédation des nouveau-nés, le midazolam est préféré au Lorazepam et au Diazepam, car sa demi-vie est plus courte.

La pharmacocinétique du midazolam chez les nouveau-nés à terme et prématuré a été étudiée par plusieurs études.²⁶³⁻²⁶⁶

Le midazolam est métabolisé au niveau hépatique (hydroxylation) en 1-hydroxymidazolam, qui subit ensuite une glucurono-conjugaison, avant son excrétion rénale.

Chez le nouveau-né, sa demi-vie chez le nouveau-né est 3,3 fois plus longue que chez l'adulte. Elle est d'environ 6 à 12 heures.

Sa clairance chez le nouveau-né est 3,7 fois inférieure à celle de l'adulte. ²⁶⁷

Son élimination augmente avec l'âge gestationnel et le poids de naissance, mais on note une grande variabilité interindividuelle.

Les grands prématurés et les petits poids ont une élimination très retardée par rapport au nouveau-né à terme.

Par exemple, l'étude de Lee et al ²⁶⁵ a montré :

- Chez les enfants avec un poids de naissance < 1000 g : clairance systémique = 0,783 ml/min (variabilité interindividuelle 83%) , clairance intercompartimentale = 6,53 ml/min (variabilité 116%), volume de distribution dans le compartiment central = 473 ml (variabilité 70%), volume de distribution dans le compartiment périphérique = 513 ml (146%)
- Chez les enfants avec un poids de naissance > 1000 g : clairance systémique = 1,24 ml/min (variabilité interindividuelle 78%) , clairance intercompartimentale = 9,82 ml/min (variabilité 98%), volume de distribution dans le compartiment central = 823 ml (variabilité 43%), volume de distribution dans le compartiment périphérique = 1040 ml (193%)

Cette élimination lente chez les grands prématurés et les petits poids a pour conséquence une accumulation lors des perfusions continues.

Les défaillances d'organe, la ventilation mécanique et la circulation extra-corporelle (ECMO) diminuent significativement l'élimination du midazolam. ²⁶⁷

La pharmacodynamie du midazolam, quant à elle, a été beaucoup moins étudiée.

Une étude de Wildt et al ²⁶⁸ menée chez le nouveau-né est l'enfant, n'a pas retrouvé de lien entre le taux plasmatique de midazolam et l'effet clinique.

Une étude de Treluyer et al ²⁶⁹ , a recherché la dose minimale efficace de midazolam pour la sédation de nouveau-nés ventilés et a conclu à une dose de 200 µg/kg puis 100 µg/kg/h.

Cette dose est supérieure aux doses couramment pratiquées.

2.1.2. Efficacité

L'efficacité du midazolam chez les nouveau-nés prématurés a été évaluée selon des échelles de sédation variées. Le midazolam permet d'obtenir des scores de sédation significativement plus bas, en comparaison à un placebo. ^{162, 206,207}

Le midazolam réduit aussi le score de douleur PIPP durant les aspirations endo-trachéales. ¹⁹¹

Par rapport aux populations plus âgées, le nouveau-né est plus à risque de myoclonies induites par le midazolam, car il a moins de récepteurs GABA_A que l'adulte. ²⁷²⁻²⁷⁴

Cet effet secondaire, peut compliquer l'évaluation de la sédation et du confort.

Une revue de la littérature parue en 2005, n'a pas trouvé de bénéfice du midazolam sur la morphine pour la ventilation mécanique des nouveau-nés. ²⁷⁵

2.1.3. Effets secondaires

Des inquiétudes existent concernant l'utilisation du midazolam chez les prématurés. ¹⁰⁴

Les études ^{263,274} ont montré que des bolus de midazolam de 200 µg/kg entraînent des hypotensions significatives chez une grande partie des prématurés (27 à 45%). Ces hypotensions s'accompagnent d'une diminution de la saturation en oxygène, de l'oxygénation cérébrale, et de la vélocité de la perfusion cérébrale.

Cette dose de 200 µg/kg est relativement élevée.

La dose de 100 µg/kg a également été étudiée ^{272,273} et les résultats retrouvent une diminution plus modérée de ces mêmes paramètres.

La dose de 100 µg/kg, si elle est moins pourvoyeuse d'effets secondaires n'est pas forcément efficace. ²⁶⁹

D'autres études sont nécessaires pour définir des doses les plus efficaces et sûres possibles.

Concernant l'utilisation en continu, les hypotensions semblent moins marquées.

Jacqz-Aigrain et son équipe ²⁷⁰ ont randomisés 46 nouveau-nés , présentant un syndrome de détresse respiratoire, âgés de moins de 48h de vie, dans 2 groupes : midazolam et placebo.

Les enfants du groupe midazolam ont reçu : 60 puis 30 µg/kg/h pour les moins de 32 SA, et 60 µg/kg/h pour les plus de 32 SA. 25 nouveau-nés avaient moins de 32 SA.

Dans le groupe midazolam, la fréquence cardiaque et la tension artérielle étaient diminuées mais restaient dans les normales pour l'âge gestationnel.

Le midazolam est aussi dépresseur respiratoire, et peut provoquer des bradycardies. ¹³⁴

Il faut signaler que les effets hypotenseurs et dépresseurs respiratoires du midazolam et des morphiniques sont additifs. ¹⁴²

Concernant l'utilisation du midazolam pour l'intubation, Attardi, et al. ont rapporté l'arrêt précoce d'une étude randomisée évaluant trois types d'intervention (placebo, Atropine plus placebo et Atropine plus midazolam), lors des intubations chez des nouveau-nés prématurés, en raison de la survenue d'épisodes de désaturation (86% contre 0%) , et de la nécessité d'entreprendre des manœuvres de réanimation cardiopulmonaire chez les enfants ayant reçu du midazolam ²⁷⁶ . Cela soulève des doutes quant à l'efficacité et à la sécurité du midazolam comme sédatif unique pour les intubations du nouveau-né.

2.1.4. Effet sur les lésions neurologiques à court terme

2 Essais randomisés contrôlés ont évalué l'impact du midazolam sur les lésions neurologiques sévères à court terme, chez les nouveau-nés prématurés ventilés.

Dans l'étude de Jacqz-Aigrain et son équipe ²⁷⁰ ont randomisés 46 nouveau-nés en 2 groupes midazolam et placebo, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant la survenue d' HIV ou la mortalité.

L'étude NOPAIN ¹⁹¹ a randomisé 69 nouveau-nés prématurés en 3 groupes : midazolam, morphine ou placebo. Les nouveau-nés du groupe midazolam ont reçu 200 µg/kg en dose de charge puis 20, 40, ou 60 µg/kg/h , selon l'âge gestationnel 24 à 26 SA, 27 à 29 SA, 20 à 32 SA , respectivement.

Les nouveau-nés du groupe midazolam ont eu tendance à présenter un taux plus élevé du critère composite « HIV, LMPV, mortalité », en comparaison au groupe placebo (32% vs 24%) mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

La survenue des ce même critère était augmentée de façon statistiquement significative dans le groupe midazolam, en comparaison au groupe morphine (32% versus 4%, p = 0,03).

2.1.5. Revue de la littérature Cochrane

En 2003, une revue systématique de la littérature est réalisée par le groupe de la Cochrane Collaboration. Une mise à jour est parue en 2012. ²⁷⁷

Elle identifie seulement 3 études randomisées et contrôlées sur la sédation du nouveau-né (< 28 jours) en réanimation avec le midazolam en continu. Nous avons déjà cité et développé la méthodologie de ces 3 études précédemment.

l'étude NOPAIN de Anand et al ¹⁹¹ parue en 1999

l'étude randomisée de Jacqz-Aigrain ²⁷⁰ et al parue en 1994

l'étude de Arya ²⁷¹ et al parue en 2001.

Chaque étude montre une augmentation significative de la sédation dans le groupe midazolam.

Les échelles de sédation utilisées sont différentes, et aucune n'est validée chez le prématuré.

Une étude montre une augmentation significative des lésions neurologiques sévères (HIV grade II-III, LMPV, mortalité). ¹⁹¹

La méta-analyse des résultats de 2 études montre une durée de séjour en réanimation significativement plus longue dans le groupe midazolam.

Aucune des études n'a étudié le développement neurologique à long terme.

Le groupe conclue que les données sont insuffisantes pour conseiller l'utilisation de midazolam comme sédatif chez les nouveau-nés en réanimation néonatale.

Les auteurs émettent des inquiétudes quant à la sécurité du midazolam chez les nouveau-nés.

2.1.6. Impact sur le développement neurologique à long terme

Des études précliniques suggèrent, de façon troublante, un impact des benzodiazépines sur le développement cérébral.

Plusieurs études réalisées chez des rats ont montré que l'exposition précoce aux benzodiazépines entraînait une augmentation de la neuro-apoptose²³⁵ et une inhibition de la neuro-génèse.²⁷⁸

D'autres études précliniques ont montré que cette même exposition pouvait avoir des conséquences à long terme sur l'expression des neurones hypothalamiques et retarder le développement moteur.^{214, 215, 215}

Sur le plan clinique, si l'étude NOPAIN suggérait une augmentation de survenue des lésions neurologiques sévères, aucune étude n'a évalué l'impact à long terme des benzodiazépines.

Par ailleurs, une étude²⁸¹ a montré que les nouveau-nés en réanimation sont exposés à des doses significatives d'alcool benzylique et de propylène, qui constituent les excipients des molécules administrées par voie parentérale. Dans cette étude, le midazolam et le Lorazepam étaient responsables de 2/3 de l'exposition à ces produits.

La large utilisation du midazolam en réanimation néonatale ²⁸² est pour l'instant très empirique et d'autres études sur l'efficacité et la sécurité du midazolam chez le nouveau-né sont nécessaires afin d'étayer cette pratique ou de s'y opposer.

Les études pré-cliniques sur l'impact neurologique du midazolam doivent nous inviter à la prudence

2.1.7. Doses recommandées

Pour la sédation chez le nouveau-né :

- En bolus, la dose de 50 à 150 µg/kg sur au moins 5 minutes, est suggérée.
- En continu, les articles suggèrent une dose de 10 à 60 µg/kg/h. ²⁶⁷
- Des phénomènes de tolérance peuvent s'installer après quelques jours de traitement.

Une titration utilisant une échelle validée est essentielle.

Des utilisations en IM , en intranasal (200 à 300 µg/kg/dose) , par voie sublinguale (0,2 mg/kg/dose), par voie orale (250 µg/dose) sont peu décrites. ²⁶⁶

La biodisponibilité du midazolam par voie orale est faible chez le nouveau-né prématuré. ²⁸³

La voie intra-nasale n'a jamais été décrite chez le nouveau-né.

L'utilisation du midazolam à visée anti-convulsivante nécessite des doses plus élevées (150 µg/kg puis 60 à 400 µg/kg/h)

Le midazolam en résumé :

Molécule	Avantages	Inconvénients	Doses recommandées
midazolam	<ul style="list-style-type: none"> - ½ vie plus courte que les autres benzodiazépines - Efficacité sur les scores de sédation 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotension artérielle / diminution de l'oxygénation et de la perfusion cérébrale - augmentation du risque de lésions neurologiques (HIV, LMPV) ? - augmentation apoptose neuronale , et diminution de la neuro génèse ? 	10 à 60 µg/kg/h

2.2. Le propofol (Diprivan®)

Le propofol est devenu assez populaire pour l'anesthésie des jeunes enfants.^{284–286 286}

Son efficacité a été montrée lors de la réalisation des gestes chez l'enfant²⁸⁷, mais des hypotensions fréquentes et des dépressions respiratoires ont été observées²⁸⁸. Son utilisation nécessite un monitoring cardiorespiratoire constant. Il doit être noté que chez l'enfant l'utilisation continue et prolongée de propofol peut conduire à une acidose métabolique, à une défaillance cardiaque, à une insuffisance hépatique, voire à un décès²⁸⁹

Chez le nouveau-né, le propofol a, pour l'instant, été très peu étudié.

Une étude²⁹⁰ s'est intéressée à l'utilisation du propofol pour l'intubation du nouveau-né. Cette étude a montré le bénéfice de l'utilisation de propofol, comparé à l'association morphine, Atropine, Suxamethonium. L'intubation avec le propofol était plus courte, moins traumatique, et avec moins d'hypoxies.

Chez le nouveau-né, il existe une grande variabilité interindividuelle de pharmacocinétique du propofol.²⁹¹

Certaines études ont montré des bradycardies, désaturations, et des hypotensions prolongées (60 minutes).²⁹²

2.3. Chloral hydrate

Cette molécule a été, et est encore assez couramment utilisée chez les nouveau-nés lorsqu'une sédation est nécessaire sans analgésie, par exemple pour la réalisation d'examen para-cliniques (imagerie, EEG, échographie).^{293,294}

Une revue de la littérature récente²⁹⁵ a montré une augmentation de l'incidence des apnées et des désaturations chez les nouveau-nés à terme de moins d'un mois, et chez les prématurés de moins de 60 SA, lors des réalisations d'IRM.

Cette molécule doit donc être utilisée prudemment chez les nouveau-né à terme et prématurés.

3. Les autres antalgiques

3.1. Paracétamol (acetaminophen)

Le paracétamol est un antipyrétique et analgésique efficace présentant peu d'effets secondaires.¹⁴²

Il peut être administré par voie orale, rectale ou intraveineuse²⁹⁶.

Ces 3 voies d'administration ont été étudiées chez le nouveau-né.

L'adjonction du paracétamol aux morphiniques a un effet analgésique additif et permet la réduction des doses des morphiniques.²⁹⁷ Par exemple, une étude allemande a montré que l'utilisation de paracétamol réduisait la dose cumulée de morphine en post-opératoire des chirurgies thoraciques (non cardiaques) et abdominales. La consommation de morphine était réduite de 66% en moyenne, sans différence dans les scores de douleur et les effets indésirables.

En ce qui concerne une éventuelle toxicité, l'immaturation des systèmes enzymatiques chez le nouveau-né pourraient avoir un effet protecteur, car la production des métabolites toxiques de ce médicament est réduite²⁹⁸

Les données actuelles montrent que des doses uniques de paracétamol sont sûres et efficaces chez le nouveau-né à terme et prématuré pour le traitement de la douleur continue, légère ou modérée engendrée par un processus inflammatoire.²⁹⁹

En revanche, le paracétamol est inefficace pour le soulagement de la douleur aiguë des gestes tels que les ponctions au talon³⁰⁰ ou une circoncision³⁰¹.

Chez les nouveau-nés prématurés, l'élimination est plus lente que chez le nouveau-né à terme, c'est pourquoi les doses doivent être moins fréquentes.³⁰²⁻³⁰⁴

Recommandations de doses de paracétamol existantes dans la littérature : ²³

	1 à 3 mois	37 à 42 SA	31 à 36 SA	24 à 30 SA
Per os	10 à 15 mg/kg toutes les 6 à 8 heures			
Intra-rectal	20 à 25 mg/kg toutes les 6 à 8 heures			
IV ^{108,109} (20 mg/kg puis 10 mg/kg 6h après puis toutes les 6h)	60 à 75 mg/kg/j	50 à 60 mg/kg/j	35 à 50 mg/kg/j	20 à 30 mg/kg/j

Le paracétamol perturbateur endocrinien ?

Le paracétamol est considéré comme une molécule sans danger chez la femme enceinte et le nouveau-né, c'est pourquoi il est très largement utilisé dans ces populations.

Mais comme pour toute molécule, la prudence doit rester de mise.

Des études récentes ³⁰⁵⁻³⁰⁷ ont montré que l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse (durant le deuxième trimestre) était associée à un taux plus important de cryptorchidies, facteur de risque reconnu d'hypofertilité et de cancer germinal du testicule. Le paracétamol pourrait se comporter comme un perturbateur endocrinien et avoir une action anti-androgénique.

Aucune étude n'a, à ce jour, évalué les conséquences endocriniennes du paracétamol chez le nouveau-né à terme et prématuré. Or notre utilisation dans cette population est très vaste et parfois purement préventive et systématique.

3.2. AINS (Anti Inflammatoires non stéroïdiens)

Bien que les AINS soient largement utilisés chez les enfants et les adultes, ils sont très peu utilisés chez le nouveau-né car leurs effets secondaires sont bien connus dans cette population. En effet, les études ayant étudié l'utilisation de l'ibuprofène et de l'indométhacine pour le traitement du canal artériel persistant du prématuré ont montré que leur utilisation pouvait entraîner des hémorragies (gastro-intestinales, cérébrales), une dysfonction plaquettaire, et une insuffisance rénale, une hypertension artérielle. ³⁰⁸

4. Antalgie locorégionale

4.1. Les anesthésiques topiques

Un certain nombre de produits existent.

Le plus utilisé et le plus étudié est la crème Emla[®]. Il s'agit d'un mélange de Lidocaine et prilocaïne.

L'efficacité et la sécurité de la crème Emla pour la douleur liée aux gestes ont été évaluées dans 2 revues de la littérature. ^{309,310}

Ces revues et une étude plus récente ³¹¹ ont montré que la crème Emla semblait réduire la douleur liée à la circoncision, aux ponctions veineuses (plus que artérielles), aux ponctions lombaires. La crème Emla n'est pas efficace pour les ponctions aux talons et elle prolonge le geste en créant une vasoconstriction locale. Elle est peu efficace pour la mise en place des voies veineuses centrales.

La combinaison crème Emla et utilisation de sucrose est plus efficace que chacune de ces deux techniques seules. ³¹²

Les effets secondaires sont :

Irritations cutanées (dus à la Prilocaïne)

Méthémoglobinémie : rare , chez les patients predisposés (deficit en G6PD), ou en cas de surdosage. ²³

4.2. La lidocaine

Elle peut être injectée localement pour les gestes douloureux (pose de voie veineuse centrale, pose de drain, ponction lombaire, circoncision).

Elle peut aussi être utilisée en infiltration au cours d'une chirurgie pour réduire la douleur post-opératoire et la quantité d'antalgiques post-opératoires.²³

Les solutions à utiliser sont des solutions de 0,5 à 1%, et la dose maximale doit être de 3 à 5 mg/kg.²³

Chez le nouveau-né, l'ajout d'Epinephrine doit être évité afin de minimiser le risque de nécrose tissulaire et d'arythmies.²³

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE OBSERVATIONNELLE
RETROSPECTIVE DE LA PRISE EN CHARGE POST-
OPERATOIRE DANS UN SERVICE DE NEONATOLOGIE DE
NIVEAU 3**

INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu, l'existence de la douleur chez le nouveau-né est actuellement bien reconnue et les études récentes montrent même que ce dernier y est particulièrement sensible^{5,6} et que la douleur pourrait avoir des conséquences délétères à long terme.^{5,9,10}

Si la limitation des gestes douloureux et les techniques d'antalgie non médicamenteuse sont essentielles, nous avons décidé de nous intéresser justement à une des situations dans laquelle ces 2 éléments trouvent leurs limites : l'antalgie et la sédation post-opératoire.

Dans cette situation, le recours aux médicaments est inévitable.

Les molécules sédatives et antalgiques utilisées sont bien souvent les mêmes que chez l'adulte, et dérivées des pratiques de réanimation adulte. Nous savons que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont bien différentes chez le nouveau-né, et encore plus chez le prématuré, de celles de l'adulte ou de l'enfant plus âgé.³¹³

Comme nous l'avons vu, les soignants sont actuellement confrontés à l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité de ces molécules chez le nouveau-né pour permettre l'établissement de recommandations¹¹. La grande majorité de ces médicaments sont donc utilisés hors AMM.

Comment utilise-t-on ces molécules ?

Si leur efficacité et leurs effets secondaires sont insuffisamment décrits, leur utilisation en pratique n'est quasiment pas décrite.

Le but de l'étude que nous avons réalisé est de décrire la prise en charge de la douleur et l'utilisation des médicaments antalgiques et sédatifs en post-opératoire dans un service de réanimation néonatale de niveau 3.

L'objectif à plus long terme est que ces données concrètes permettent de mettre en évidence certaines problématiques qui pourront donner lieu à des protocoles de service et/ou des études ultérieures plus ciblées et plus approfondies afin d'améliorer les pratiques cliniques.

OBJECTIFS

1. Objectif principal

Décrire la prise en charge de la douleur et l'utilisation des médicaments antalgiques et sédatifs en post-opératoire.

- 1/ utilisation des scores de douleur en post-opératoire
- 2/ profil d'évolution de ces scores de douleur: la douleur est-elle contrôlée?
- 3/ antalgiques et sédatifs utilisés (molécules, statut AMM, durée, doses, voies d'administration)
- 4/ fréquence de survenue d'effets indésirables médicamenteux (EIM)
- 5/durée de ventilation mécanique
- 6/ durée d'hospitalisation

2. Objectifs secondaires

Déterminer des facteurs de risque liés à l'échec de la prise en charge antalgique.

METHODES

Nous avons réalisé une étude pharmaco-épidémiologique descriptive rétrospective.

Cette étude a été menée dans un service de réanimation néonatale de niveau 3 (Hôpital Femme Mère Enfant, Groupement Hospitalier Est, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron).

Elle a porté sur une période de 18 mois : la période du 1 Janvier 2012 au 30 Juin 2013 inclus.

1. Population étudiée

➤ Critères d'inclusion :

Tous les enfants admis consécutivement dans le service entre le 1 Janvier 2012 et le 30 Juin 2013, ayant subi une ou plusieurs interventions chirurgicales au cours de leur séjour.

➤ Critères d'exclusion :

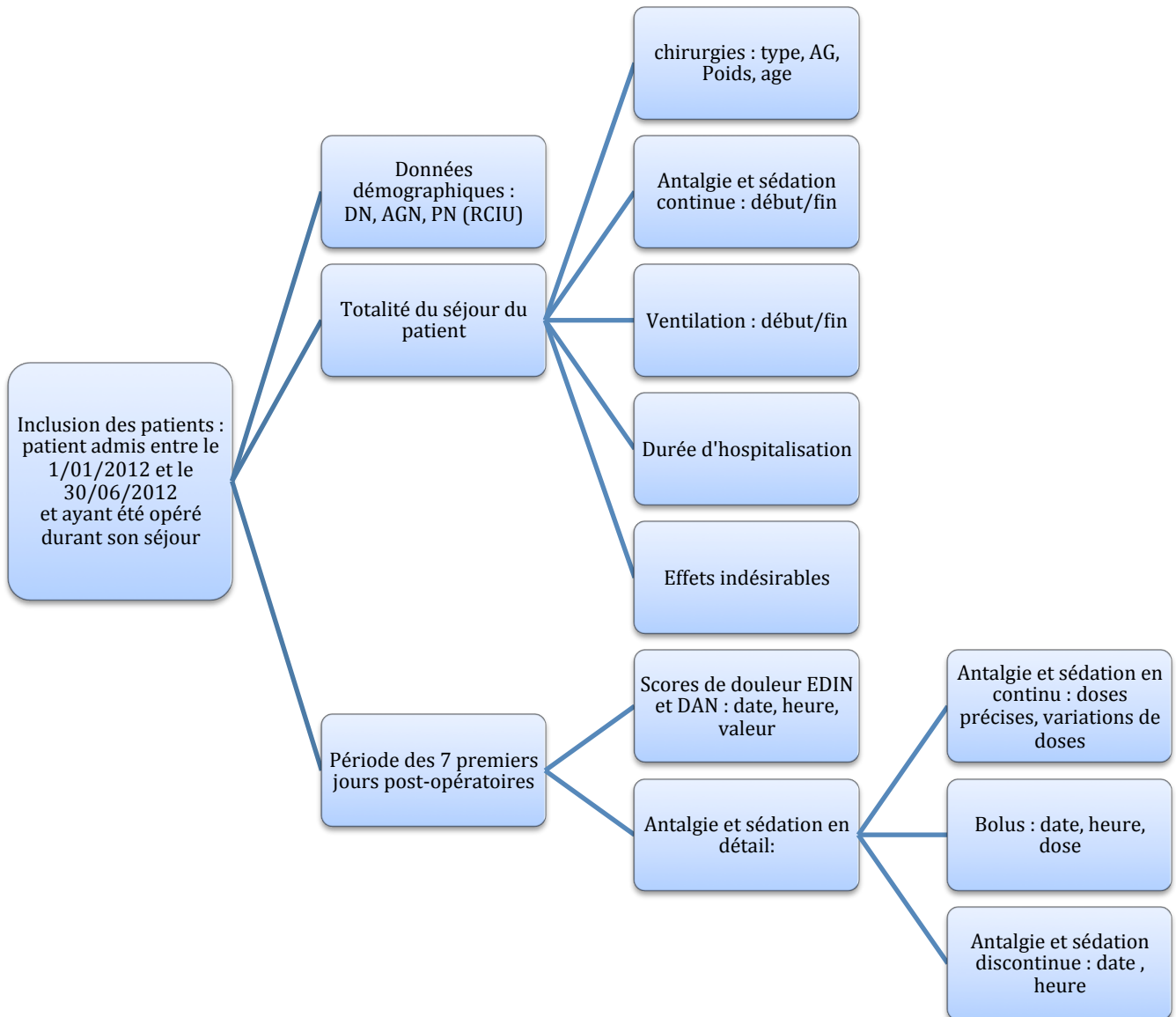
Enfants pour lesquels il existait un grand nombre de données manquantes ne permettant pas l'analyse.

Les patients ont été inclus par ordre d'admission dans le service pour éviter un biais de sélection.

2. Recueil des données

Un recueil d'information a été réalisé à partir du dossier informatisé du patient dans le logiciel ICCA (Philips IntelliSpace Critical Care & Anesthésia) qui est un dispositif médical de classe IIA.

Données recueillies



Les données recueillies ont été pour chaque patient :

2.1. Données démographiques

Identification par le numéro IPP, date de naissance, terme et poids de naissance (caractéristique RCIU oui/non selon les courbes Audipog),

2.2. Recueil sur la totalité du séjour

Un premier recueil prenant en compte la totalité du séjour du patient de son entrée à sa sortie a été réalisé. Les données relevées étaient :

2.2.1. Chirurgies du patient durant son séjour

➤ Date

➤ Caractéristiques du patient au moment de cette chirurgie (âge, terme, poids).

Des groupes ont été réalisés à partir :

- ❖ Du terme le jour de la chirurgie: < 28 SA, [28-32 SA[, [33- 35 SA[, [35- 37 SA[, > ou égal à 37 SA
- ❖ Du poids le jour de la chirurgie: < 1000g, [1000-1500 g[, [1500-2000[, [2000-2500g[, > ou égal à 2500 g

➤ Type de Chirurgie

- ❖ Une classification de la pathologie opérée a été réalisée selon la CIM 10 (<http://taurus.unine.ch/icd10>).
- ❖ Le type de chirurgie a été classifié selon la liste présentée en annexe (annexe 1).

Cette classification a été réalisée avec l'aide d'un chirurgien (Dr Gelas)

- ❖ Une première classification en 20 groupes de chirurgies a été réalisée. Un regroupement par localisation et gravité a ensuite été réalisé permettant d'aboutir à 5 groupes, finalement eux même regroupés en 2 groupes: chirurgies majeures et chirurgies mineures. Les chirurgies ont été réparties en majeures/mineures car elle correspondent à des prises en charge très différentes: ventilation mécanique, sédation, antalgie continue dans le premier cas ; ventilation spontanée et antalgie discontinue dans le second cas. Nous voulions donc savoir si ces stratégies différentes permettaient un contrôle aussi bon de la douleur dans les deux groupes.

2.2.2. Dates et heures de début et de fin des antalgiques et sédatifs utilisés en continu

2.2.3. Dates et heures de début et de fin de ventilation.

Présence d'une ventilation spontanée, ou non, avant la chirurgie.

2.2.4. Durée d'hospitalisation totale et en réanimation, pour ce séjour

2.2.5. Survenue d'effets indésirables potentiellement attribuables aux molécules sédatives et antalgiques.

➤ Effets indésirables déclarés:

Un certain nombre d'effets indésirables sont déclarés en pharmacovigilance.

Durant la même période que celle étudiée, l'étude REMINEO menée dans le service a permis de faciliter cette déclaration grâce à une fiche de déclaration informatisée accessible depuis le logiciel ICCA.

Les effets indésirables déclarés ont été relevés.

➤ Effets indésirables non déclarés:

Concernant les effets indésirables non déclarés en pharmacovigilance, une relecture des dossiers médicaux et infirmiers a été réalisée afin de les détecter.

Seuls les 2 effets indésirables suivants ont pu être détectés :

- ❖ Rétention aigue d'urines: cet effet indésirable a été retenu lorsqu'il était mentionné dans le dossier.
- ❖ Syndrome de sevrage : cet effet indésirable a été retenu lorsqu'il était mentionné dans le dossier, ou lorsque les scores de sevrage de Finnegan relevés étaient > ou égal à 11 une fois ou > ou égal à 8 sur 2 relevés consécutifs.

Le score de Finnegan est l'échelle d'évaluation du syndrome de sevrage néonatal qui est utilisée dans notre service. Ces seuils de scores de Finnegan ont été choisis car ce sont ceux qui indiquent la mise en place d'un traitement du syndrome de sevrage. Il n'a pas été trouvé dans la revue de la littérature de seuil de score de Finnegan permettant de poser le diagnostic de syndrome de sevrage. (ANNEXE 6).

2.3. Recueil sur les 7 premiers jours post-opératoires

Dans un second temps, un recueil précis de l'antalgie et de la sédation post-opératoire a été réalisé durant les 7 premiers jours post-opératoires, ou jusqu'à la sortie du service ou le décès si ces derniers étaient survenus avant la fin de cette période de 7 jours, avec :

- Les doses précises (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) des antalgiques et sédatifs utilisés en continu (fentanyl, morphine, sufentanil, midazolam, kétamine) ainsi que toutes les modifications de doses (date et heure)
- La date, l'heure, et la dose des bolus réalisés à partir de ces antalgiques en continu
- La date et l'heure de l'administration de molécules antalgiques et sédatives en discontinu : paracétamol, nalbuphine, morphine par voie orale (sans recueil de la dose cette fois)

- Tous les scores de douleur EDIN et DAN relevés durant cette période de 7 jours. (scores détaillés en annexes 2 et 3)

Ces données ont été relevées de façon manuelle, à l'exception des scores de douleur qui ont fait l'objet d'une requête informatique au sein du logiciel ICCA (réalisée avec l'aide du Dr Plaisant).

Il faut signaler que les techniques d'antalgie non médicamenteuses n'ont pas été étudiées car elles ne sont pas prescrites et n'apparaissent donc pas dans le dossier médical et infirmier, ce qui rend impossible leur étude à posteriori. Il s'agit néanmoins d'un pilier de la prise en charge antalgique comme cela a été détaillé dans la revue de la littérature.

Annexe 1 : Type de chirurgie : classification

Groupe 1 : ENDOSCOPIE / CUTANE « MINEUR » / ABDOMINO-PELVIEN et URO-GENITAL « MINEUR »

B/ Endoscopie ORL (exploration et geste)

D/ Cure Hernies inguinales et de l'ovaire

E/ Biopsies diverses (rectales, hépatiques sans laparotomie)

O/ Plastie anale pour imperforation anale

P/ Chirurgie cutanée « mineure » (sans prothèse pariétale)

J/ Chirurgies uro-génitales « mineures » : orchidectomie, ovariectomie, circoncision, endoscopie pour VUP, nephrostomie percutanée

Groupe 2 : ABDOMINO-PELVIEN et URO-GENITAL « MAJEUR » (et toutes hernies diaphragmatiques) / CUTANE « MAJEUR »

G/ Chirurgie de Hernie diaphragmatique

H/ Chirurgie abdominale autre avec exploration +/- résection digestive +/- anastomose digestive +/- stomie (causes variées : syndrome occlusif, atrésie digestive, autres malformations, ECUN en phase aigüe ou sur sténose, péritonite)

R/ Chirurgie uro-génitale « majeures », urétérostomie

L/ Exérèse tératome sacro-coccygien

N/ Laparochisis, omphalocèle, hernie ombilicale

S/ Biopsies hépatiques avec laparotomie

P/ Chirurgie cutanée « majeure » (avec prothèse pariétale)

Groupe 3 : TETE et COU :

C/ Chirurgie ORL (dont exérèse tumorale ORL, sténose sinus pyriforme, atrésie choanes)

I/ Neurochirurgies, et chirurgies du crane

Q/ Chirurgie ophtalmologique

Groupe 4 : THORACIQUE :

F/ Chirurgie d'atrésie de l'œsophage (ligature fistule, avec ou sans remise en continuité)

M/ Chirurgie pulmonaire: lobectomie

A/ ligature CAP

Groupe 5 : ORTHOPEDIQUE :

K/ Chirurgie orthopédique

3. Analyses effectuées

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

3.2. Utilisation des scores de douleur en post-opératoire (sur la période des 7 premiers jours post-opératoires)

Fréquence de réalisation des scores de douleur EDIN et DAN (nombre moyen de scores par jour, de EDIN, de DAN)

3.3. Profil d'évolution des scores de douleur (sur la période des 7 premiers jours post-opératoires)

Nous avons défini la « douleur contrôlée » comme un score EDIN < 5/15 et score DAN < 3/10.

Ont été étudiés :

- La valeur des scores de douleur : sur les 7 jours, et jour par jour
- Taux de contrôle de la douleur : sur les 7 jours, et jours par jour, selon DAN, selon EDIN

3.4. Antalgiques utilisés

3.4.1. Sur la totalité du séjour

- Durée d'utilisation de midazolam, Fentanil, sufentanil morphine en IV continu.

3.4.2. Sur la période des 7 premiers jours post-opératoires

- Nombre de molécules utilisées par patient

- Nombre et pourcentage de patients ayant reçu : midazolam, fentanyl, sufentanil IV, morphine IV ou PO , paracétamol IV ou PO/IR, Nubain IV ou IR , kétamine IV
- Doses utilisées pour midazolam, Fentanil en continu : en gamma/kg/h :
 - ❖ Dose initiale = dose de départ en gamma/kg/h
 - ❖ Dose maximale en gamma/kg/h
 - ❖ Dose moyenne en gamma/kg/h
 - ❖ Dose cumulée en continu en gamma/kg sur la période des 7 jours.
- Doses utilisées pour midazolam, fentanyl, en bolus IV : nombre de bolus et dose cumulée en bolus, sur la période des 7 jours.

3.5. Effets indésirables médicamenteux (sur la totalité du séjour)

- Rétention aigue d'urines: nombre de cas, délai par rapport à la chirurgie et à l'introduction d'un morphinique et du midazolam.
- Syndrome de sevrage: nombre de cas, délai par rapport à la chirurgie et à l'introduction d'un morphinique et du midazolam

3.6. Durée de ventilation (sur la totalité du séjour)

Durée de ventilation mécanique post-opératoire chez les patients en ventilation spontanée avant la chirurgie.

3.7. Durée d'hospitalisation : totale / en réanimation

3.8. Analyse à la recherche de facteurs de risque liés à l'échec de la prise en charge antalgique.

L'objectif était la recherche de facteurs explicatifs de bon ou mauvais contrôle de la douleur.

Pour ce faire, une modélisation a été réalisée.

Dans notre partie descriptive, nous ne pouvons pas parler de « taux de contrôle de la douleur par patient » mais de « pourcentage de scores indiquant une douleur contrôlée ».

La raison est simple : chaque patient a été évalué plusieurs fois, et surtout en nombre variable d'un enfant à l'autre.

Un exemple pour mieux comprendre :

Prenons un exemple fictif avec deux enfants :

Enfant	Numéro de la mesure de contrôle	Contrôle de la douleur (1=Oui, 0=Non)
A	1	1
A	2	1
A	3	1
A	4	0
B	1	1
B	2	0
B	3	0
C	1	1
C	2	0
C	3	0

Tableau 1. Ne pas tenir compte du nombre variable de mesures, revient à faire le calcul suivant : $[(1+1+1+0)+(1+0+0)+(1+0+0)]/10 = 50\%$ des scores indiquent une douleur contrôlée. Tandis que tenir compte du nombre variable de mesures, revient (approximativement) à faire le calcul suivant : $[(0.75)+(0.33)+(0.33)]/3 = 47\%$ des enfants ont une douleur contrôlée.

Le fait de ne pas pouvoir parler de « taux de contrôle de la douleur par patient » est un problème car c'est finalement ce taux qu'on souhaiterait pouvoir étudier afin de trouver des facteurs explicatifs possibles.

Nous avons donc construit **un modèle de régression logistique mixte**.

- Logistique (car la variable étudiée est binaire: contrôle de la douleur → oui/non)
- Mixte car un terme aléatoire sur le patient a été pris en compte.

Ce terme aléatoire permet de tenir compte du fait qu'un même patient a été évalué à plusieurs reprises dans le temps (donc que ses mesures sont liées entre elles) et permet

de tenir compte que chacun des patients n'a pas été évalué un même nombre de fois (la précision est donc meilleure chez ceux évalués plus souvent).

Ce modèle a permis d'étudier la probabilité qu'un enfant ait une douleur contrôlée en incluant un effet aléatoire sur l'identifiant de l'enfant.

Dans un second temps, a été étudiée l'influence de facteurs explicatifs, autrement dit de facteurs de risque de bon ou mauvais contrôle de la douleur: le terme au moment de la chirurgie, le poids au moment de la chirurgie, ou le type de chirurgie.

On obtient une probabilité de contrôle pour chacun des niveaux de la variable étudiée et un test global sur l'ensemble des modalités de la variable étudiée qui permet de tester si cette probabilité dépend ou non des niveaux de la variable.

Les résultats sont présentés sous forme de tableau et boxplot. L'interprétation d'un boxplot est disponible en annexe 5.

4. Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du département de bio-statistique de Lyon (Service de Biostatistique des HCL - Laboratoire Biostatistique Santé, UMR 5558- 162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon cedex 03).

Méthodes utilisées :

L'analyse descriptive des données a été réalisée avec le logiciel R * (Tableaux, fréquences, pourcentages)

L'analyse du contrôle de la douleur a été réalisée avec ce même logiciel mais en utilisant le package lme4 †.

* R Core Team (2012). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

† Douglas Bates, Martin Maechler, Ben Bolker and Steven Walker (2013). *lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4*. R package version 1.0-4. <http://CRAN.R-project.org/package=lme4>

RESULTATS

1. Etude descriptive

1.1. Population étudiée

Dans notre service,

Près de la moitié (46,4%) des patients « chirurgicaux » sont des nouveau-nés à terme (AGN > 37 SA).

L'AG de naissance moyen retrouvé dans cette étude a été de 35 SA.

1/3 environ (30,4%) présentent une hypotrophie à la naissance (RCIU). Le poids de naissance moyen est d'environ 2400g.

Les proportions de sexe masculin/féminin sont proches (respectivement 59,5% et 40,5%).

L'âge gestationnel moyen au moment de la première chirurgie est de 38 SA, et le poids moyen est proche de 2700 g.

On constate qu'une proportion assez importante de patients a eu plusieurs chirurgies durant son séjour (21,1%), et parfois jusqu'à 4 ou 5 chirurgies.

Caractéristiques des 168 patients :
Prise en compte de la première chirurgie uniquement (n=168)

Caractéristiques	Nb (%)	moyenne	mediane	Min-max
AG de naissance (SA)	n=168	35,09	35,93	24,57 – 41,71
< 28 SA	19 (11,3%)			
[28-32[SA	21 (12,5%)			
[32-35[SA	29 (17,3%)			
[35-37[SA	21 (12,5%)			
> 37 SA	78 (46,4%)			
PN (g)	n = 168	2337,1	2430	530-4780
< 1000 g	21 (12,5%)			
[1000-1500[g	20 (11,9%)			
[1500-2000[g	25 (14,9%)			
[2000-2500[g	21 (12,5%)			
> 2500 g	81 (48,2%)			
RCIU				
Oui	51 (30,4%)			
Non	117 (69,6%)			
sexe				
Masculin	100 (59,5%)			
Féminin	68 (40,5%)			
Age le jour de la chirurgie (Jours)	n=168	20,71	4	0-142
AG le jour de la chirurgie (SA)	n=168	38,08	38,57	25,71-47,29
< 28 SA	1 (0,6%)			
[28-32[SA	6 (3,8%)			
[32-35[SA	20 (12,7%)			
[35-37[SA	23 (14,6%)			
> 37 SA	107 (68,2%)			
Poids le jour de la chirurgie (g)	n=168	2711.2	2727.5	690-4440
< 1000 g	3 (1,8%)			
[1000-1500[g	6 (3,6%)			
[1500-2000[g	21 (12,5%)			
[2000-2500[g	33 (19,6%)			
> 2500g	105 (62,5%)			
Nombre de chirurgies par patient	n=213	1,3	1	1-5
1	n=168 (78,9%)			
2	n=32 (15%)			
3	n=9 (4,2%)			
4	n=3 (1,4%)			
5	n=1 (0,5%)			

1.2. Type de chirurgie

Toutes les chirurgies ont été prises en compte pour les durées de sédation, de ventilation, d'hospitalisation, et la survenue d'effets indésirables.

En revanche, seule la première chirurgie a fait l'objet d'une étude plus poussée des scores de douleur, des traitements utilisés, et de leur doses, sur les 7 premiers jours post-opératoire.

La classification en 20 groupes nous montre que la majorité des chirurgies sont des chirurgies abdominales (n=68 ; 32,1%).

Le groupe plus vaste des chirurgies abdomino-pelviennes et cutanées majeures regroupe la quasi moitié des chirurgies étudiées (n = 102 ; 47,9%).

Les groupes sont assez inégaux en effectifs. Le groupe des chirurgies orthopédiques ne représente que 3 patients.

➤ **Prise en compte de toutes les chirurgies du séjour des patients (n = 213):**

Type de chirurgie	n = 213	Regroupement par localisation et gravité	Regroupement par gravité
Endoscopie ORL	9 (4,2%)	Endoscopie/cutané mineur / Uro-génital mineure	Chirurgies « mineures »
Cure hernies	29 (13,6%)		
Biopsies diverses	9 (4,2%)		
Plastie annale	6 (2,8%)		
Chirurgie cutanée mineure	1 (0,5%)		
Chirurgie uro-génitale mineure	10 (4,7%)		
Chirurgie de hernie diaphragmatique	10 (4,7%)	Abdomino-pelvien / Uro-génital majeur	Chirurgies « majeures »
Chirurgie abdominale	68 (32,1%)		
Chirurgie uro-génitale majeure	1 (0,5%)		
Exérèse tératome sacro-coccygien	3 (1,4%)		
Laparoschisis, omphalocèle	15 (7%)		
Biopsies hépatiques avec laparotomie	1 (0,5%)		
Chirurgie cutanée majeure	4 (1,9%)		
Chirurgie ORL	7 (3,3%)	Tête et cou	23 (10,8%)
Neuro-chirurgies et crane	15 (7,1%)		
Chirurgies ophtalmologique	1 (0,5%)		
Atrésie de l'œsophage	14 (6,6%)	Thoracique	21 (9,9%)
Chirurgie pulmonaire	1 (0,5%)		
Ligature CAP	6 (2,8%)		
Chirurgie orthopédique	3 (1,4%)	orthopédique	3 (1,4%)
manquant	1		

➤ **Prise en compte de la première chirurgie pour chaque patient (n = 168):**

Dans les suites des analyses, les scores de douleur et l'antalgie détaillée des 7 premiers jours post-opératoires, ont concerné uniquement la première chirurgie pour chaque patient, soit n= 168.

La répartition est la suivante :

Type de chirurgie	n = 168	Regroupement par localisation et gravité	Regroupement par gravité
Endoscopie ORL	6 (3,6%)	Endoscopie/cutané mineur / Uro-génital mineure	Chirurgies « mineures »
Cure hernies	10 (6%)		
Biopsies diverses	8 (4,8%)		
Plastie annale	6 (3,6%)		
Chirurgie cutanée mineure	1 (0,6%)		
Chirurgie uro-génitale mineure	9 (5,4%)		
Chirurgie de hernie diaphragmatique	10 (4,7%)	Abdomino-pelvien / Uro-génital majeur	Chirurgies « majeures »
Chirurgie abdominale	39 (23,2%)		
Chirurgie uro-génitale majeure	1 (0,6%)		
Exérèse tératome sacro-coccygien	3 (1,8%)		
Laparoschisis, omphalocèle	15 (8,9%)		
Biopsies hépatiques avec laparotomie	1 (0,6%)		
Chirurgie cutanée majeure	0 (0%)		
Chirurgie ORL	7 (4,2%)	Tête et cou	19 (11,3%)
Neuro-chirurgies et crane	12 (7,1%)		
Chirurgies ophtalmologique	1 (0,5%)		
Atrésie de l'œsophage	13 (7,7%)	Thoracique	20 (11,9%)
Chirurgie pulmonaire	1 (0,6%)		
Ligature CAP	6 (3,6%)		
Chirurgie orthopédique	3 (1,8%)	orthopédique	3 (1,8%)

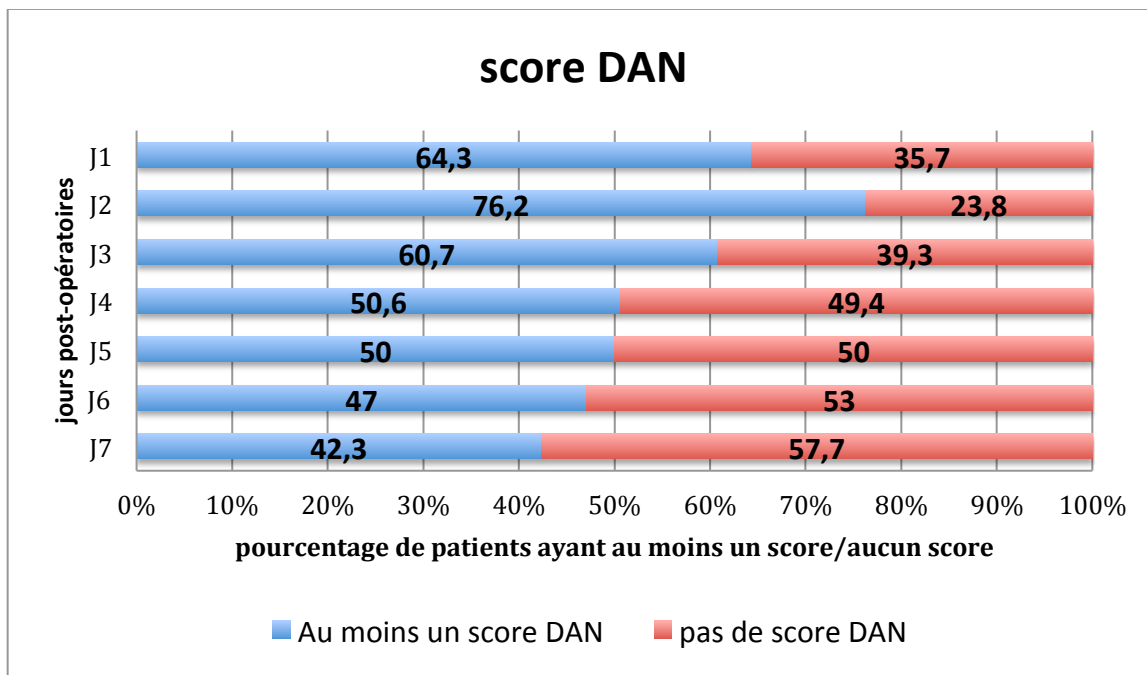
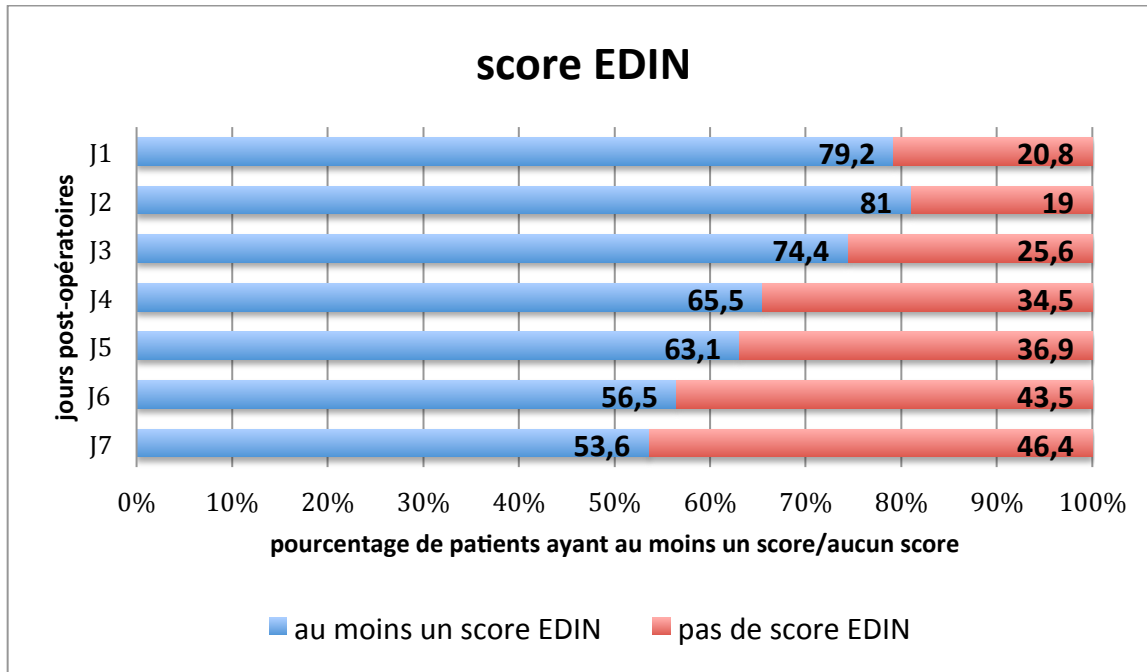
1.3. Scores et contrôle de la douleur

Prise en compte de la première chirurgie uniquement (n=168)

1.3.1. Fréquence de réalisation des scores de douleur EDIN et DAN

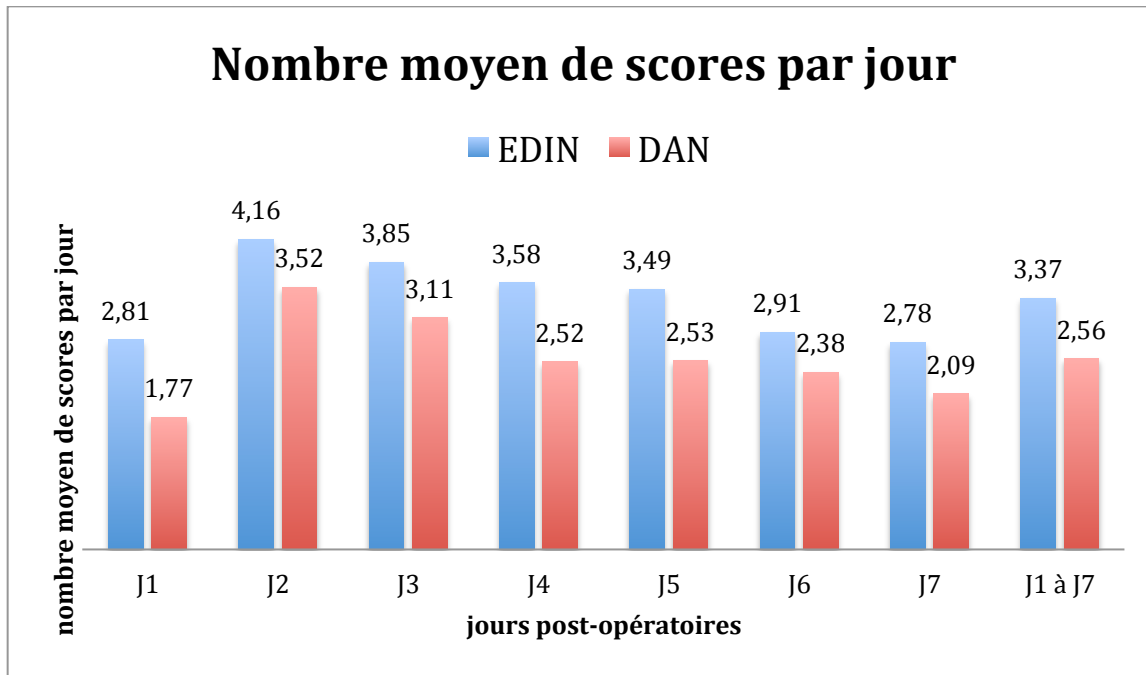
Nombre de patients ayant eu au moins un score, par jour post-opératoire :

n = 168	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
Au moins un score EDIN	133 (79,2%)	136 (81%)	125(74,4%)	110(65,5%)	106 (63,1%)	95 (56,5%)	90 (53,6%)
Pas de score EDIN	35 (20,8%)	32 (19%)	43 (25,6%)	58 (34,5%)	62 (36,9%)	73 (43,5%)	78 (46,4%)
Au moins un score DAN	108 (64,3%)	128 (76,2%)	102 (60,7%)	85 (50,6%)	84 (50%)	79 (47%)	71 (42,3)
Pas de score DAN	60 (35,7%)	40 (23,8%)	66 (39,3%)	83 (49,4)	84 (50%)	89 (53%)	97 (57,7)

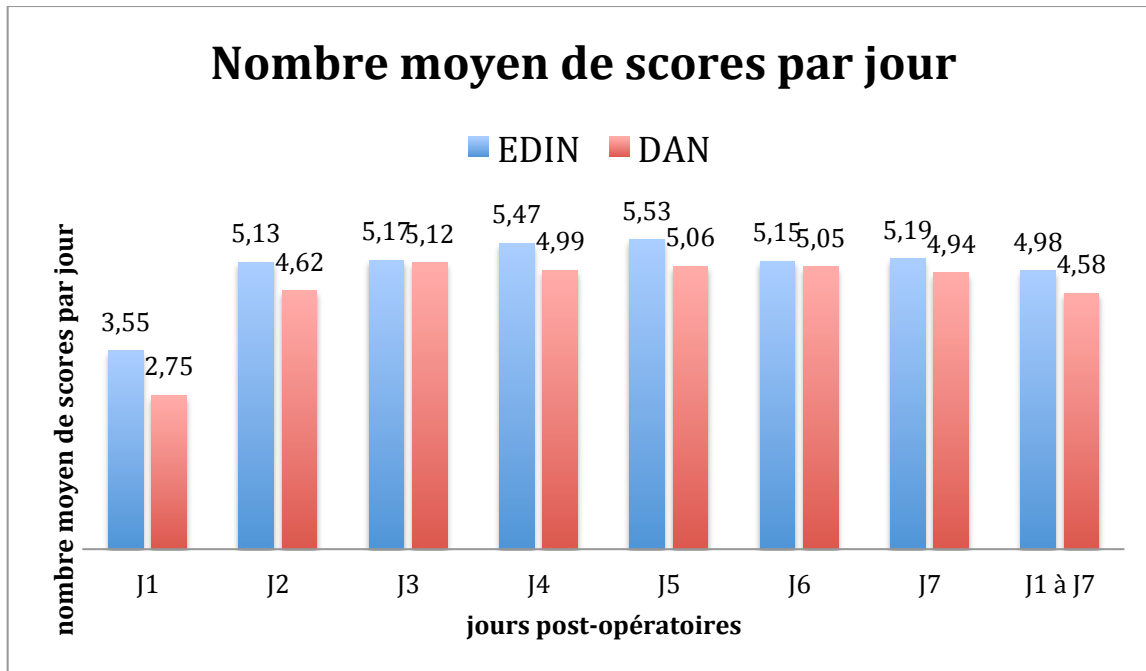


1.3.2. Nombre de scores réalisés, par jour post-opératoire

1.3.2.1. Prise en compte de tous les patients



1.3.2.2. Prise en compte des patients ayant au moins un score



1.3.3. Taux de contrôle de la douleur selon EDIN et DAN

1.3.3.1. Score moyen EDIN et DAN

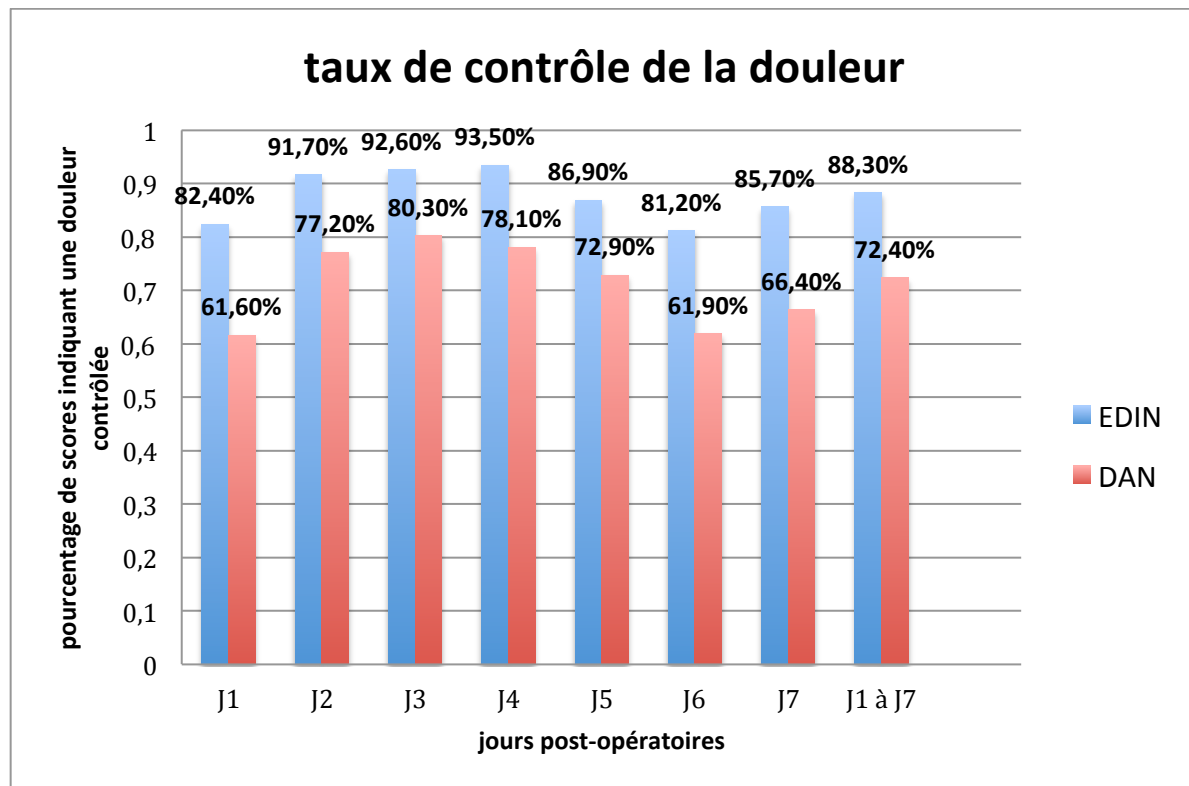
Score moyen EDIN et DAN de J1 à J7 post-opératoire, sur l'ensemble de la population

		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J1 à J7
Score EDIN (sur 15)	Effectif	n = 472	n = 698	n = 646	n = 602	n = 586	n = 489	n = 467	n=3960
	Score moyen	2,50	1,79	1,64	1,78	2,2	2,79	2,46	2,11
Score DAN (sur 10)	Effectif	n = 297	n = 591	n= 522	n = 424	n = 425	n = 399	n = 351	n=3009
	Score moyen	2,21	1,28	1,19	1,25	1,58	2,10	1,76	1,56

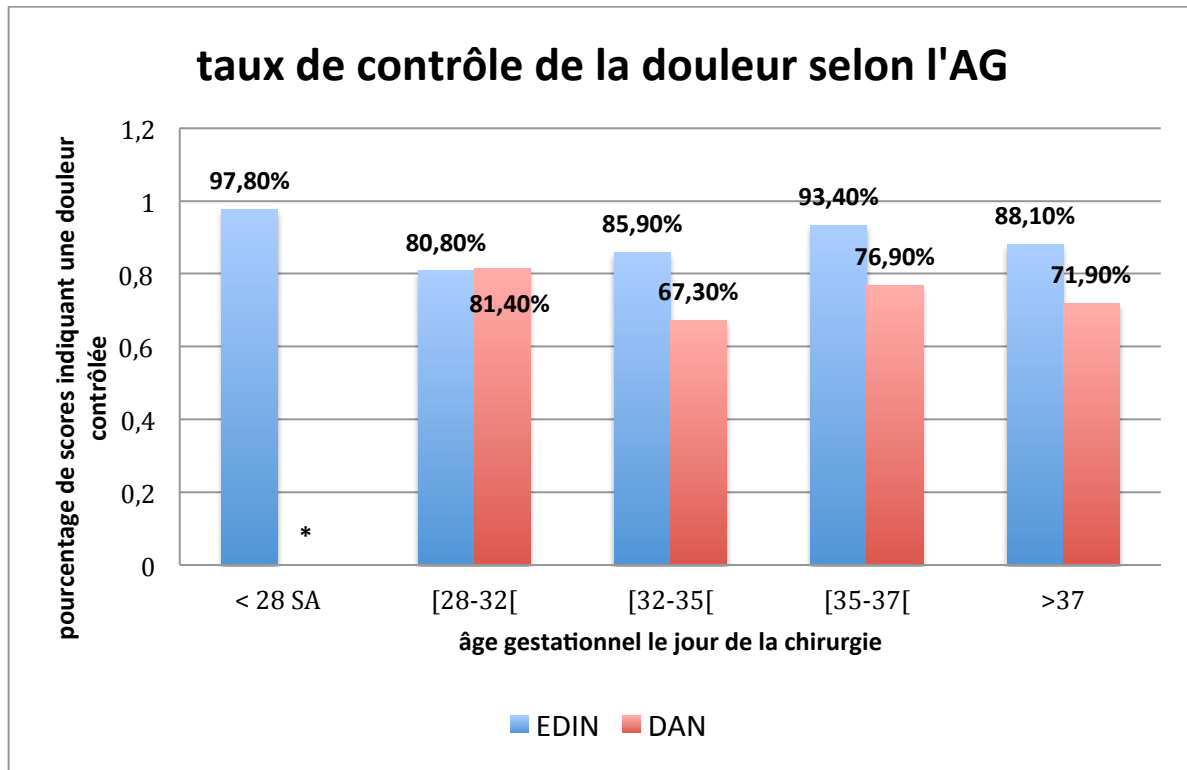
1.3.3.2. Taux de contrôle de la douleur

Pour rappel, nous avons défini une douleur contrôlée comme :

- Un score EDIN < 5/15
- Un score DAN < 3/10

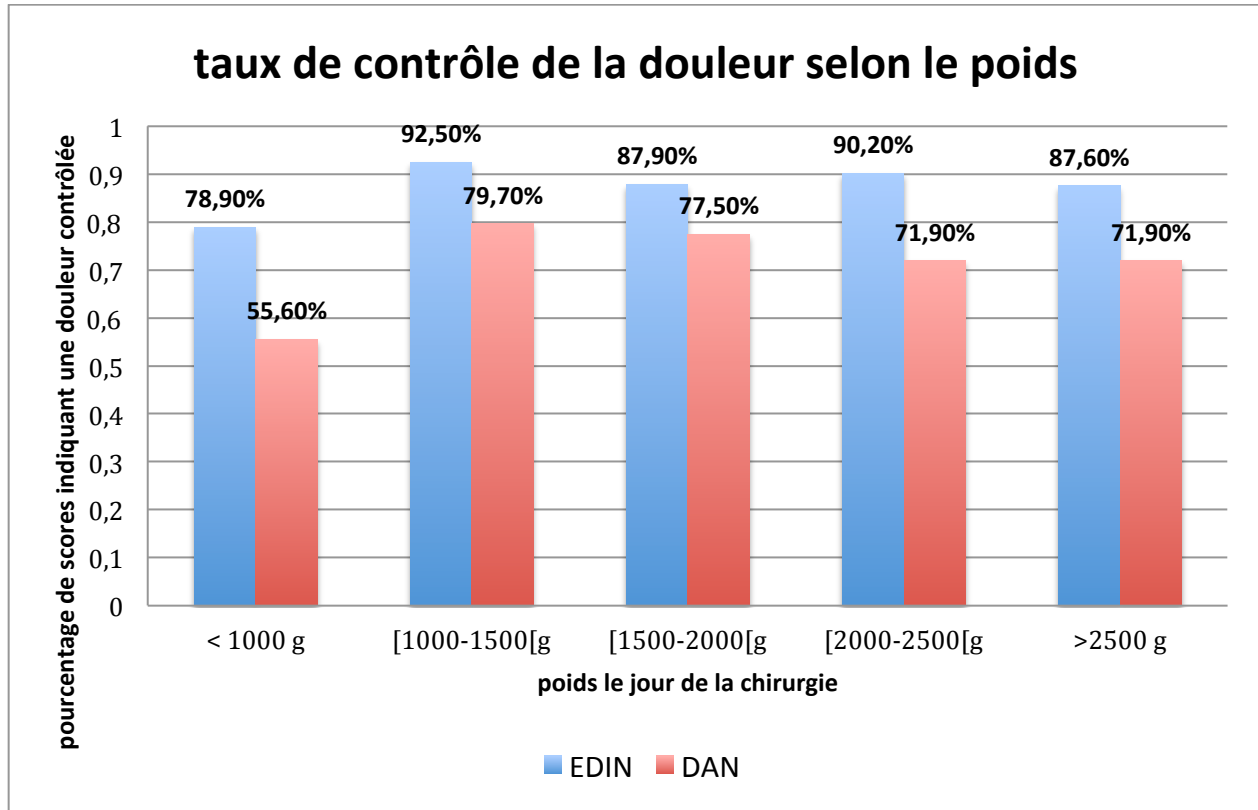


1.3.3.3. Selon l'âge gestationnel au jour de la chirurgie

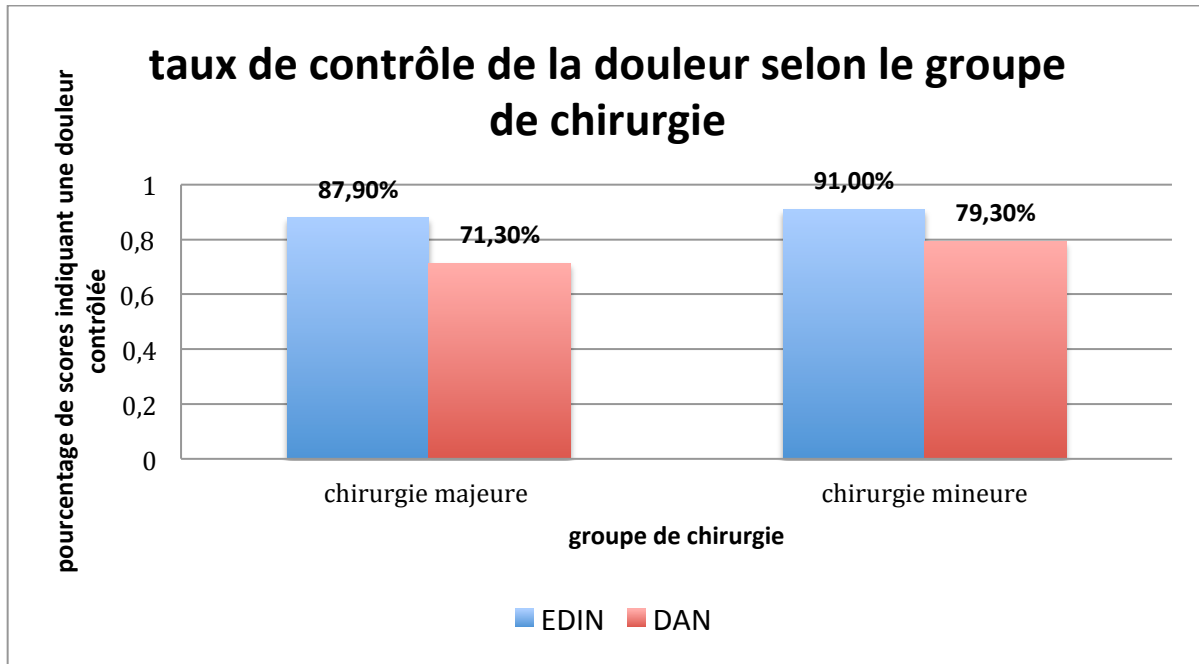
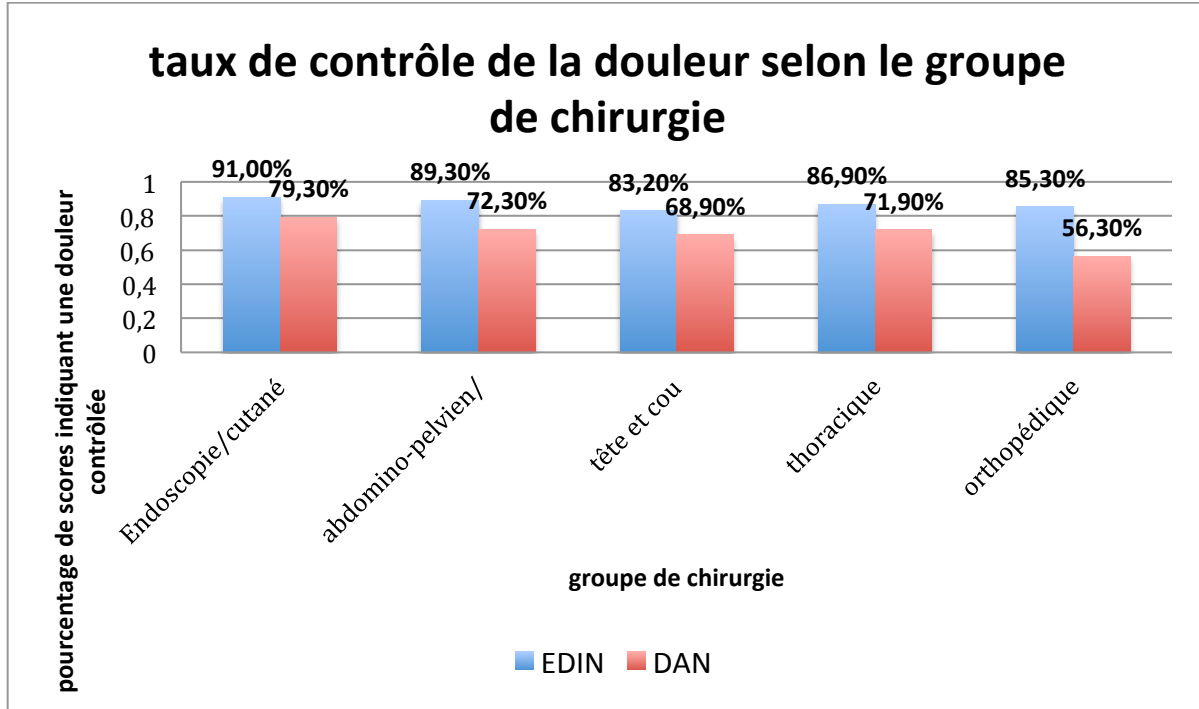


* Dans le groupe < 28 SA : on dispose de 46 scores EDIN sur la période J1 à J7, mais aucun score DAN.

1.3.3.4. Selon le poids (au jour de la chirurgie)

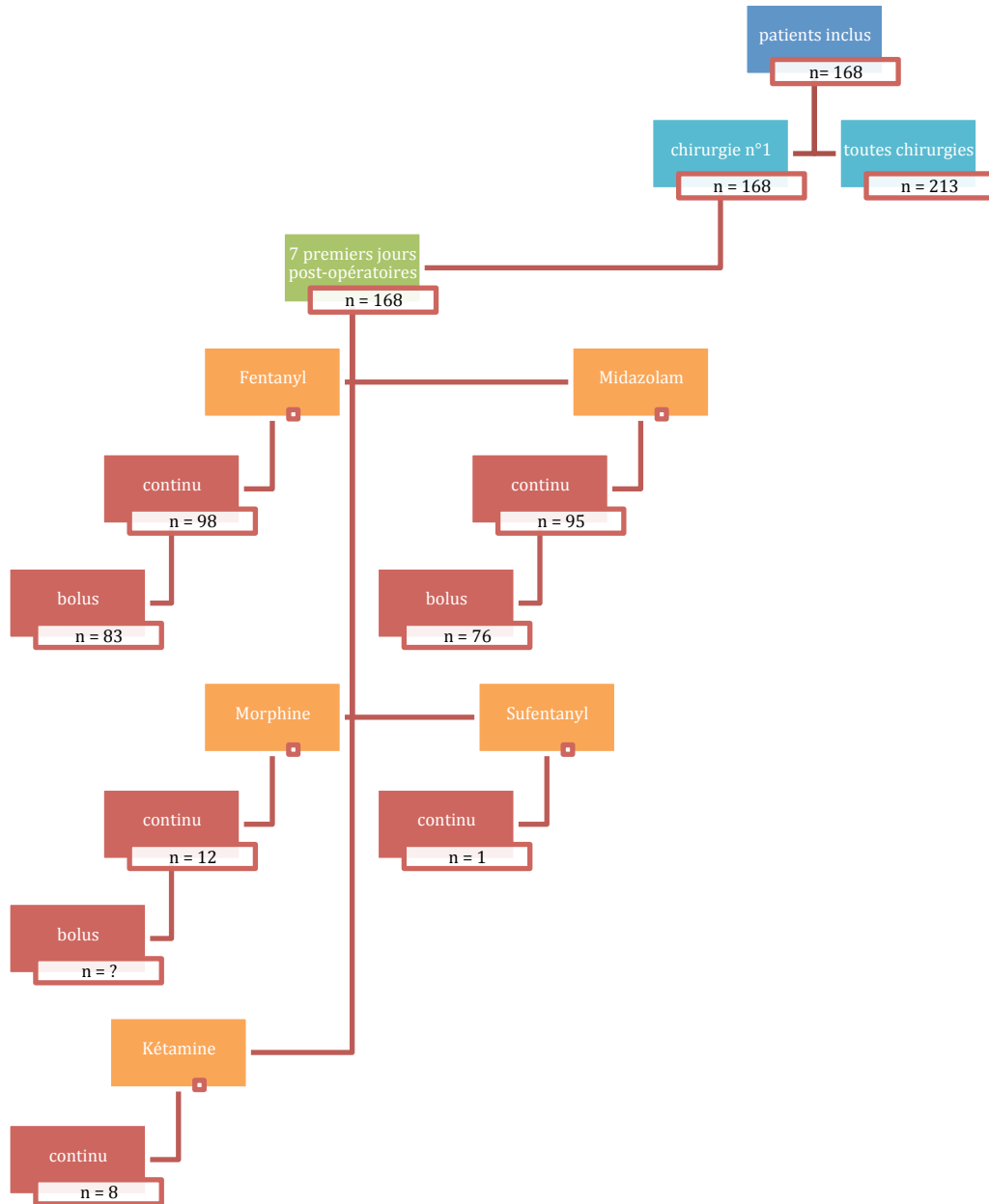


1.3.3.5. Selon le type de chirurgie :



1.4. Antalgie et sédation utilisée

1.4.1. Vue d'ensemble



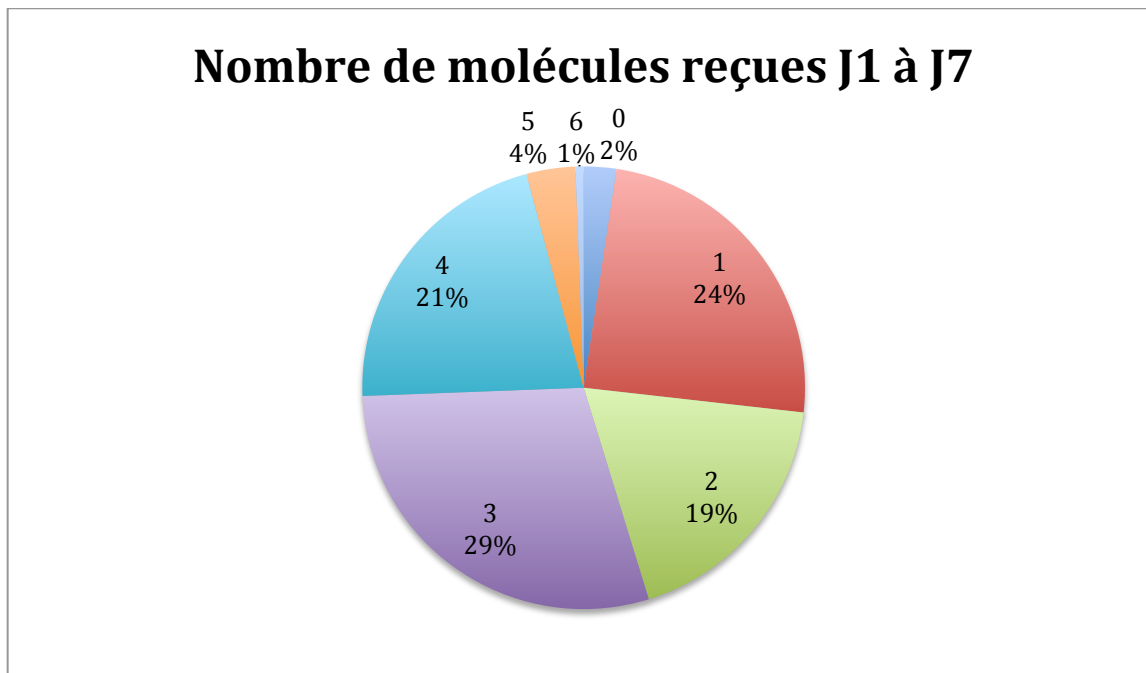
1.4.2. Nombre de molécules antalgiques et sédatives reçues sur les 7 jours

Les molécules prises en compte sont : midazolam, fentanyl, sufentanil , morphine, paracétamol, nalbuphine , kétamine .

4 patients (2,4 %) n'ont reçu aucune de ces molécules.

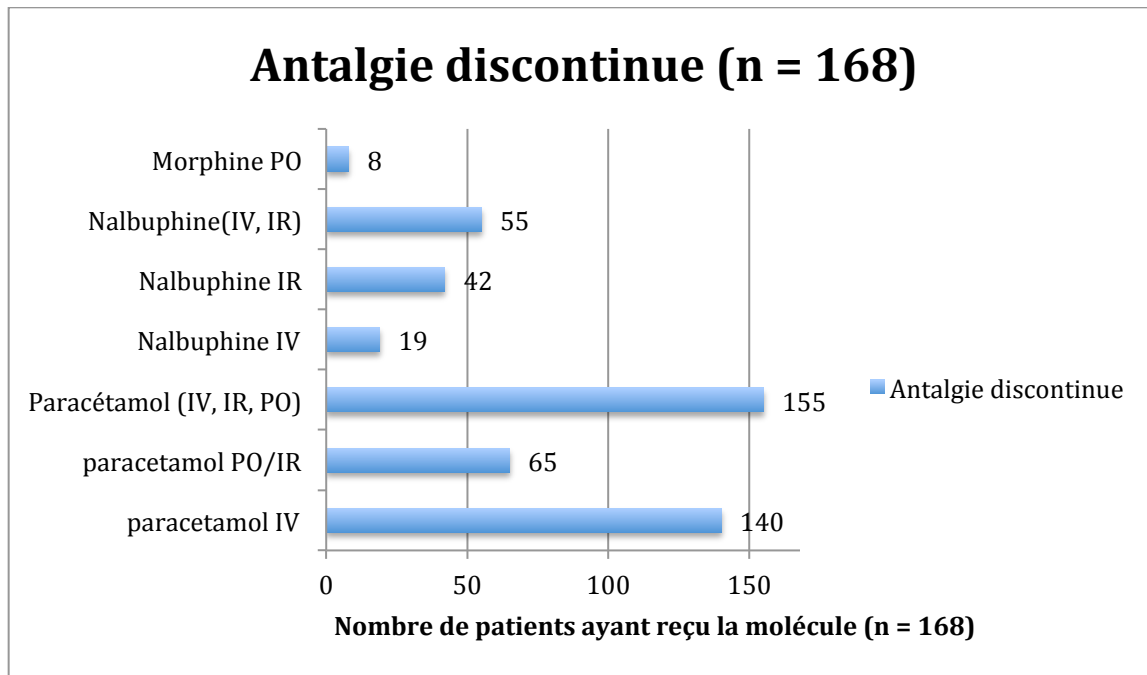
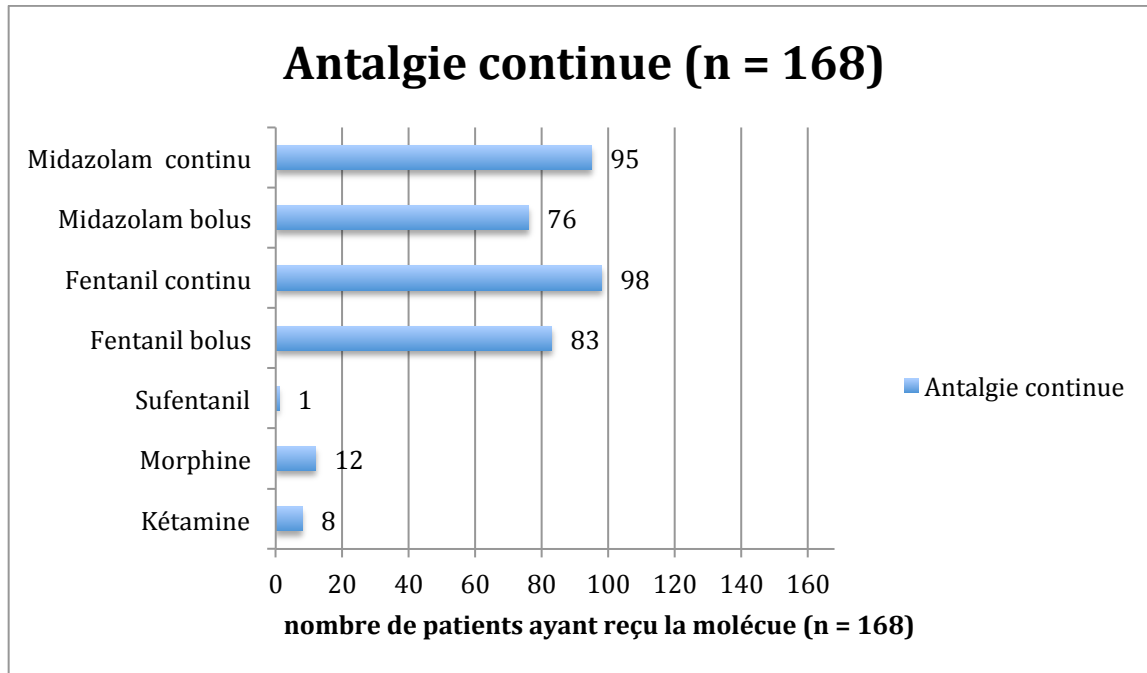
Dans cette étude, l'antalgie et la sédation sur les 7 jours post-opératoires fait appel en moyenne à 2,56 molécules différentes par patient.

Nombre de drogues reçues de J1 à J7 (n = 168)	moyenne	médiane	Min-max
	2,56	3	0-6



1.4.3. Molécules utilisées sur les 7 jours

Restriction à la première chirurgie et aux 7 premiers jours post-opératoires.



La fréquence d'utilisation des molécules antalgiques a été étudiée.

On constate que la molécule qui bénéficie de l'utilisation la plus large est le paracétamol (155 patients soit 92,2 % des patients). Cette molécule est majoritairement utilisée en IV.

En ce qui concerne les morphiniques, le fentanyl est très utilisé (98 patients soit 58,3% des patients). La morphine n'est que très rarement utilisée (12 patients soit 7,1%), le fentanyl quasiment pas (1 patient seulement).

La nalbuphine est assez largement utilisée (55 patients soit 32,7%)

La kétamine est très rarement utilisée (8 patients soit 4,8%).

Le midazolam est largement utilisé chez les patients ventilés (95 patients soit 56,5%).

1.4.4. Durée de l'antalgie continue

Prise en compte de toutes les chirurgies et pas seulement de la première (n = 213) et de l'ensemble du séjour de l'enfant.

Durée d'utilisation (en jours)			moyenne	médiane	Min-max
	midazolam	n = 118 (donnée manquante = 1)	5,82	2,81	0,08-57,13
	Fentanil	n = 121			
	morphine	n = 36	6,96	5,04	0,92-27,29
	kétamine	n = 5	16,81	16,87	2,65-30,58
	sufentanil	n = 3	23,36	22,1	3,63-44,33

1.5. Fentanyl : doses utilisées

Cette analyse des doses a été réalisée sur la période des 7 premiers jours post-opératoires (suivant la première chirurgie de chaque patient).

1.5.1. En général

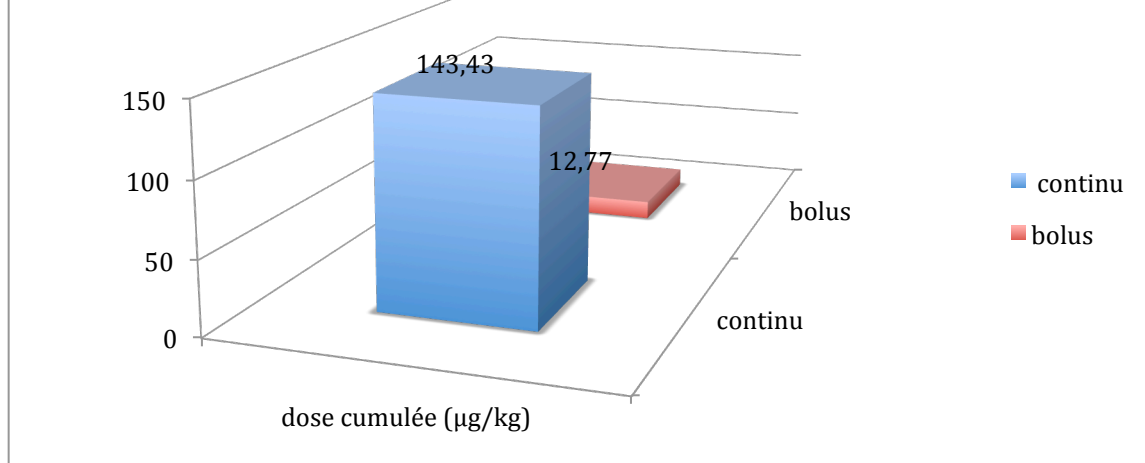
98 patients ont reçu du fentanyl en continu, durant la période des 7 jours post-opératoires étudiée.

Sur ces 98 patients, 83 ont reçu des bolus de fentanyl.

Ce tableau présente les doses reçues en continu, en bolus, et au total , chez ces 98 patients.

Fentanil (n = 98)	moyenne	médiane	Min-max
Dose de départ (µg/kg/h)	1,64	1,65	0,5-5,6
Dose max (µg/kg/h)	2,15	2	0,6-5,6
Dose moyenne (µg/kg/h)	1,77	1,76	0,57-4,48
Dose cumulée en continu (µg/kg)	143,43	115,58	5,5-734
Durée d'utilisation sur la période étudiée (jours)	4,97 3,20	5,88 2,88	0,97-6,95 0,23-6,96
Nombre de bolus sur le séjour	6,5	3	0-56
Dose cumulée en bolus (µg/kg)	12,77	4,76	0-139,65
Dose cumulée totale (continu + bolus) (µg/kg)	156,20	120,96	5,5-747,90
Dose continue/dose totale	92,94 %	95,71 %	57,69 - 100%
Dose en bolus /dose totale	7,06 %	4,29 %	0 - 42,3%

Fentanyl : Dose cumulée continue/dose cumulée en bolus

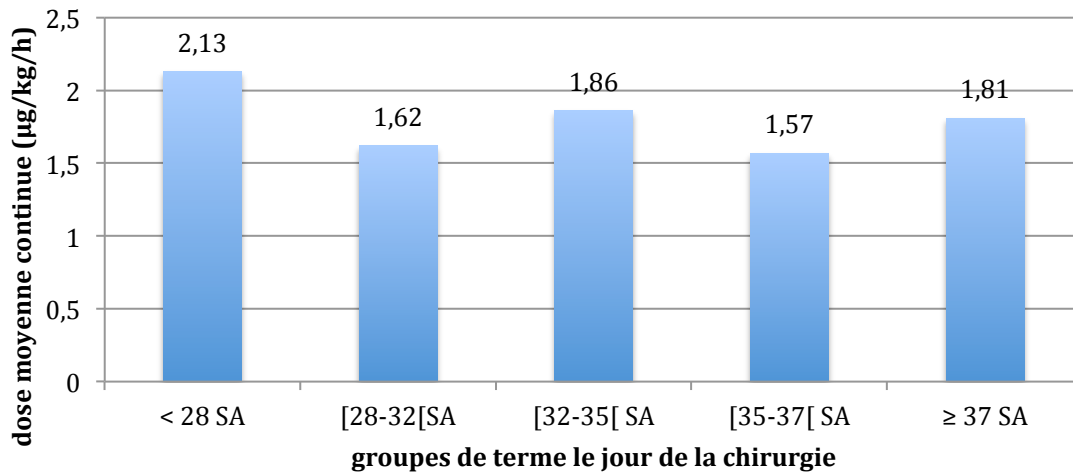


1.5.2. Selon le terme au jour de la chirurgie

Dose moyenne continue (µg/kg/h) de fentanyl selon le terme le jour de la chirurgie :

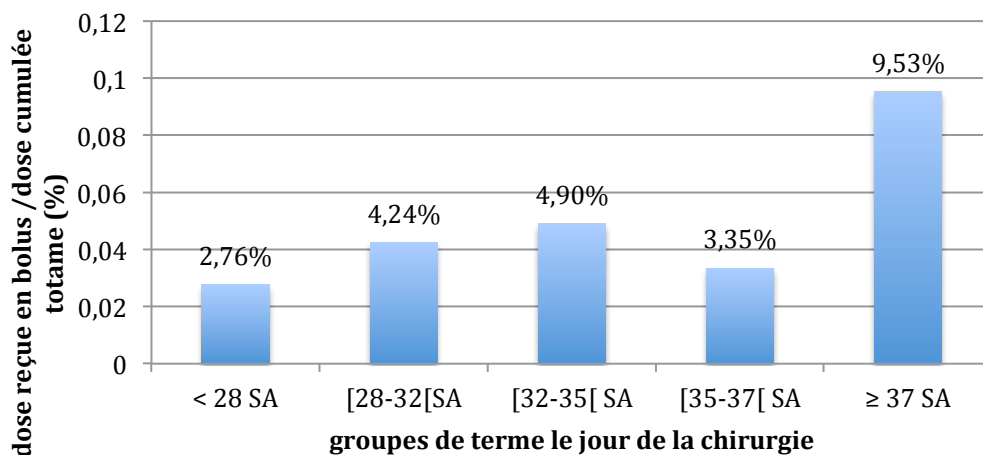
Groupes (n = 98)	<28SA SA n = 2	[28-32[SA n = 6	[32-35[SA n = 17	[35-37[SA n = 18	≥ 37 SA n = 55
moyenne	2,13	1,62	1,86	1,57	1,81
min	1,47	0,92	0,89	0,71	0,57
médiane	2,13	1,66	1,89	1,55	1,78
Max	2,79	2,51	4,48	2,74	3,42

Fentanyl : dose moyenne continue selon le terme



Le graphique suivant représente la part de la dose reçue en bolus, par rapport à la dose totale reçue de fentanyl (en continu + en bolus) (dose cumulée totale), en moyenne, selon le terme le jour de la chirurgie.

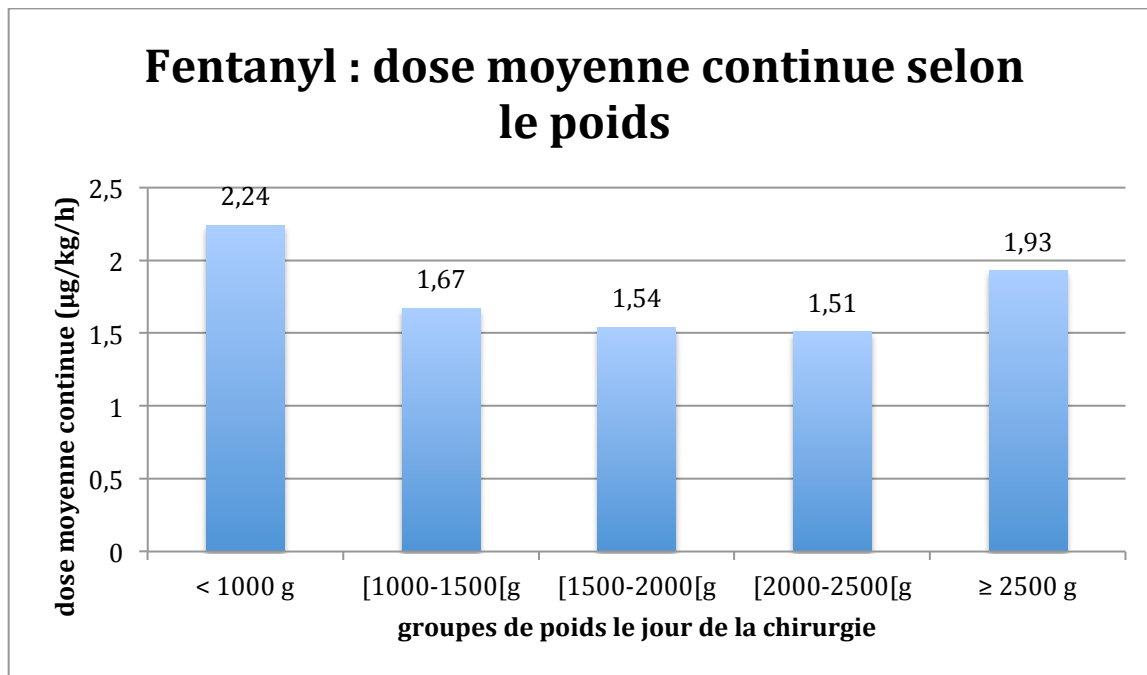
Fentanyl : dose en bolus/dose totale reçue



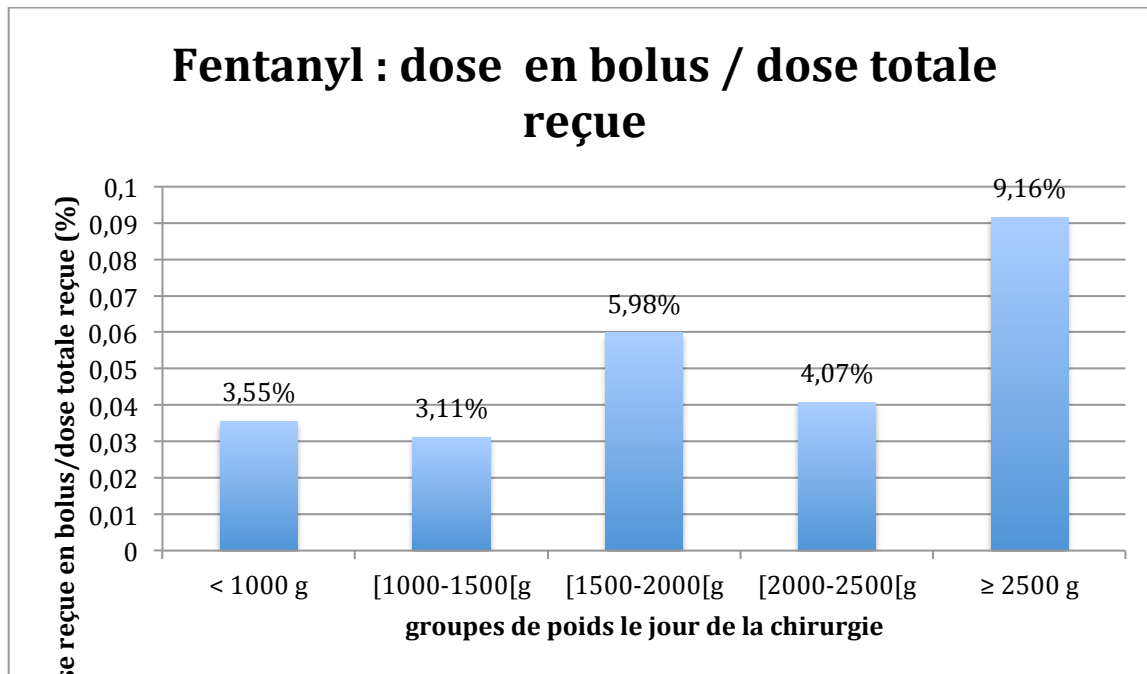
1.5.3. Selon le poids le jour de la chirurgie

Dose moyenne continue ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) de fentanyl selon le poids le jour de la chirurgie :

Groupes (n = 98)	<1000 g n = 3	[1000-1500[g n = 6	[1500-2000[g n = 19	[2000-2500[g n = 18	\geq 2500 g n = 52
moyenne	2,24	1,67	1,54	1,51	1,93
min	1,47	1	0,89	0,57	0,6
médiane	2,44	1,72	1,66	1,51	1,84
Max	2,79	2,51	2,74	2,75	4,48



Le graphique suivant représente la part de la dose reçue en bolus, par rapport à la dose totale reçue de fentanyl (en continu + en bolus) (dose cumulée totale), en moyenne, selon le poids le jour de la chirurgie.



1.6. Midazolam : doses utilisées

Cette analyse des doses a été réalisée sur la période des 7 premiers jours post-opératoires (suivant la première chirurgie de chaque patient).

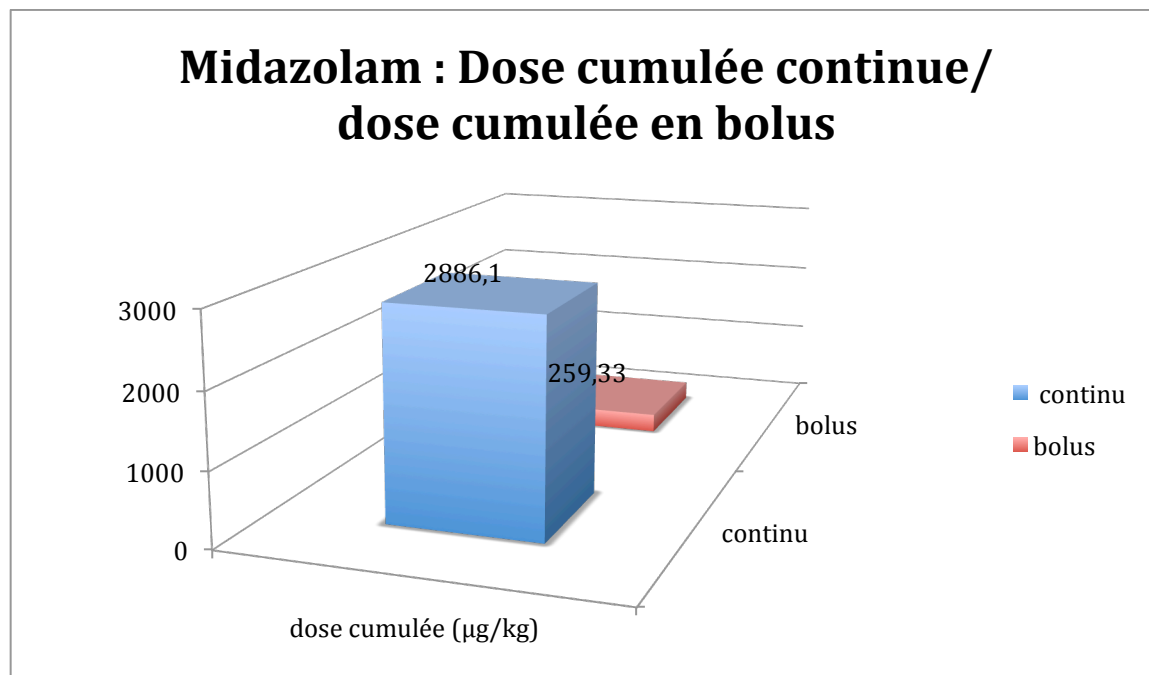
1.6.1. En général

95 patients ont reçu du midazolam en continu, durant la période des 7 jours post-opératoires étudiée.

Sur ces 95 patients, 76 ont reçu des bolus de midazolam.

Ce tableau présente les doses reçues en continu, en bolus, et au total, chez ces 95 patients.

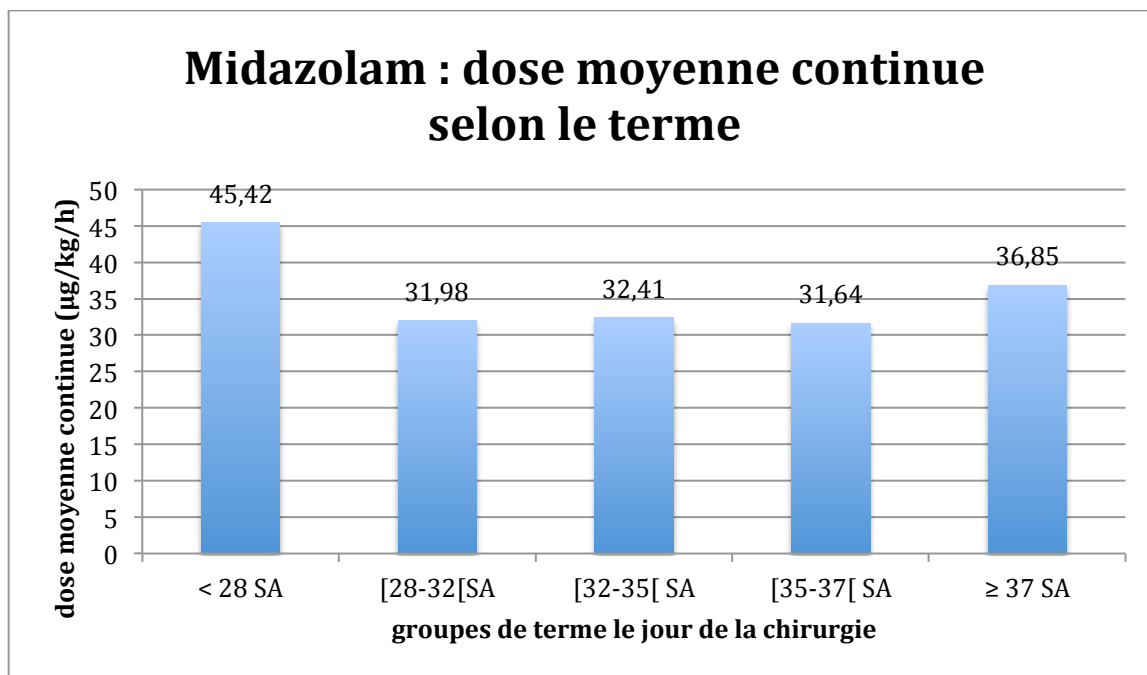
midazolam (n = 95)	moyenne	médiane	Min-max
Dose de départ (µg/kg/h)	31,45	30	8,6-79,7
Dose max (µg/kg/h)	42,6	39,7	12,6-100
Dose moyenne (µg/kg/h)	x	x	x
Dose cumulée continue (µg/kg)	2886,1	2076,88	32-14566,4
Durée de traitement sur la période étudiée (jours)	5,03	5,88	0,97-6,95
	3,22	2,875	0,08 – 7,31
Nombre de bolus sur le séjour	5,86	2	0-44
Dose cumulée en bolus (µg/kg)	259,33	63,16	0-2693,66
Dose cumulée totale (continue + bolus) (µg/kg)	3145,43	2173,59	82,63-15894,59
Dose continue/dose totale	93,25 %	96,32%	38,73-100%
Dose en bolus /dose totale	6,75%	3,67%	0-61,27%



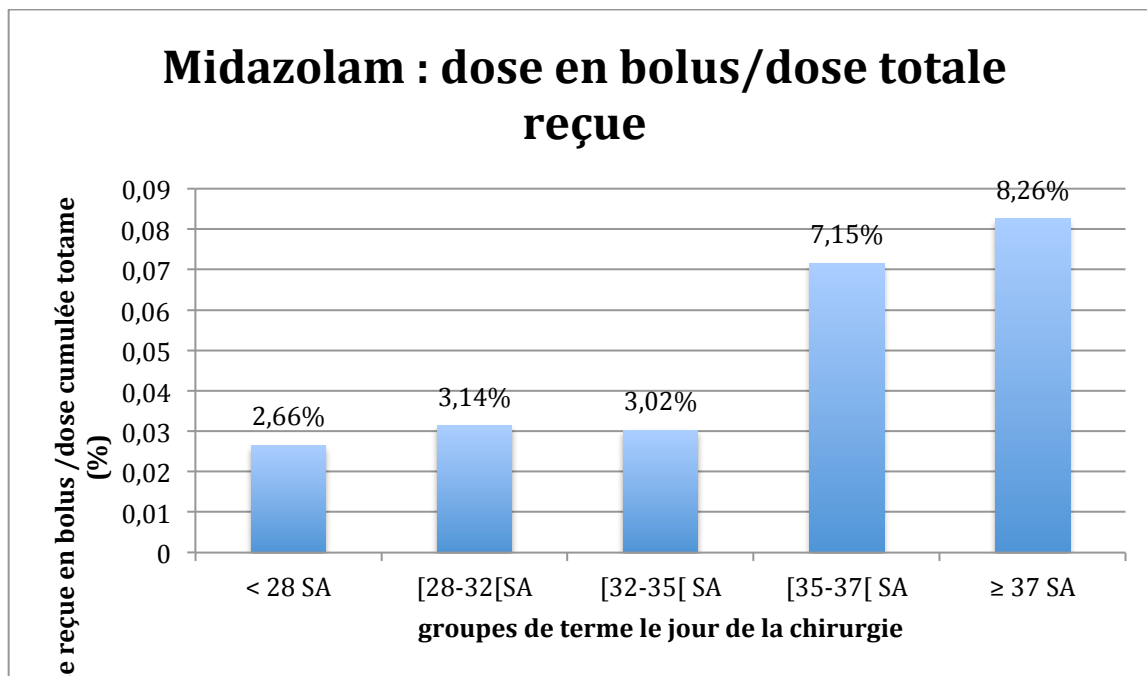
1.6.2. Selon le terme le jour au la chirurgie

Dose moyenne continue ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) de midazolam selon le terme le jour de la chirurgie :

Groupes (n = 95)	<28SA SA	[28-32[SA	[32-35[SA	[35-37[SA	≥ 37 SA
	n = 1	n = 6	n = 17	n = 16	n = 55
moyenne	45,42	31,98	32,41	31,64	36,85
min	45,42	20,02	19,82	14,44	12,6
médiane	45,42	28,82	27,97	28,17	31,51
Max	45,42	50,49	88,82	77,98	73,3



Le graphique suivant représente la part de la dose reçue en bolus, par rapport à la dose totale reçue de midazolam (en continu + en bolus) (dose cumulée totale), en moyenne, selon le terme le jour de la chirurgie.

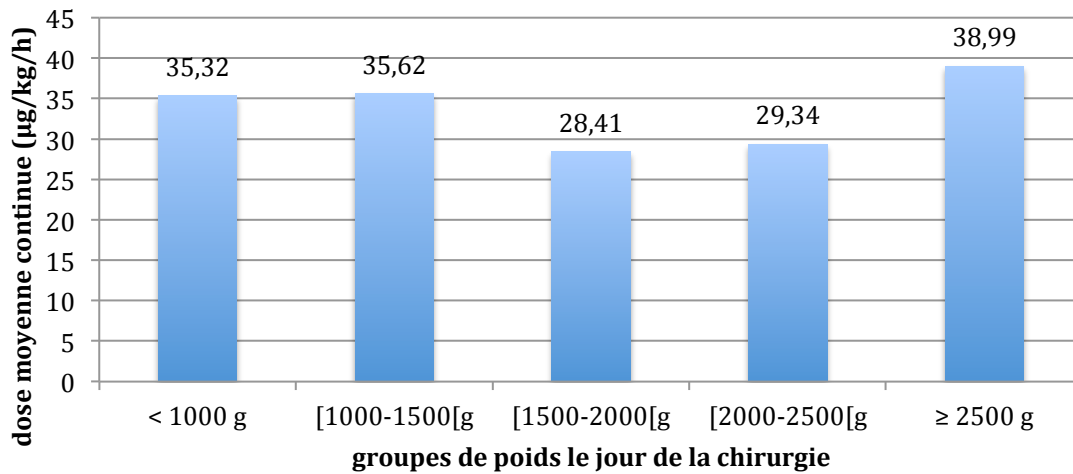


1.6.3. Selon le poids le jour de la chirurgie

Dose moyenne continue ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) de midazolam selon le poids le jour de la chirurgie :

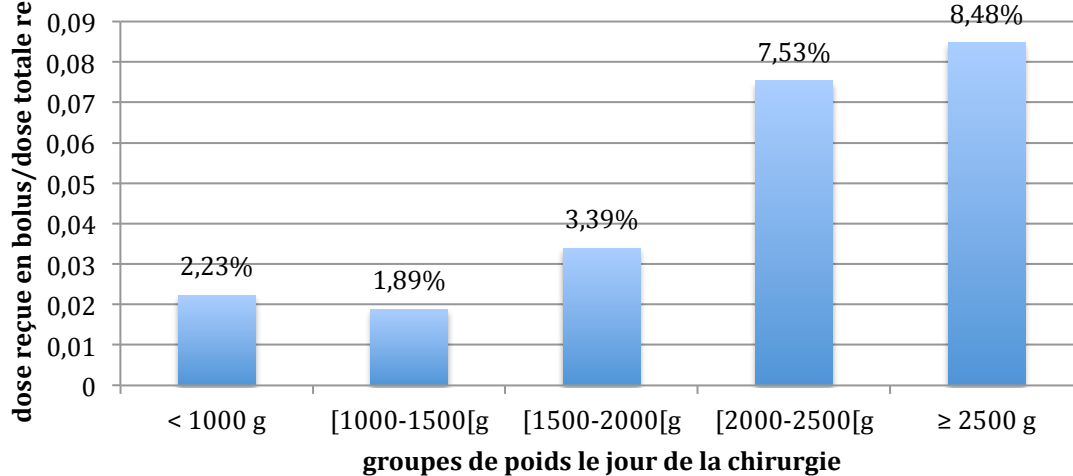
Groupes (n = 95)	<1000 g	[1000-1500[g	[1500-2000[g	[2000-2500[g	≥ 2500 g
	n = 2	n = 6	n = 19	n = 16	n = 52
moyenne	35,32	35,62	28,41	29,34	38,99
min	25,21	25,56	19,82	14,44	12,6
médiane	35,32	34,09	29,1	27,15	38,20
Max	45,42	50,49	44,75	60,41	88,82

Midazolam : dose moyenne continue selon le poids



Le graphique suivant représente la part de la dose reçue en bolus, par rapport à la dose totale reçue de midazolam (en continu + en bolus) (dose cumulée totale), en moyenne, selon le poids le jour de la chirurgie.

Midazolam : dose en bolus / dose totale reçue



1.7. Effets indésirables

Sur la globalité des patients, en prenant en compte toutes les chirurgies (n = 213) :

49 patients (23%) ont présenté une rétention aigue d'urine. Il s'agissait de la première chirurgie pour 42 de ces patients.

30 patients (14,1%) ont présenté un syndrome de sevrage. Il s'agissait de la première chirurgie pour 23 de ces patients.

Un patient (0,5%) a présenté un autre effet indésirable déclaré (bradycardie dans les suites d'une injection de nalbuphine).

12 patients (5,6%) ont présenté à la fois un syndrome de sevrage et une rétention aigue d'urines.

Au total : 68 patients (31,9%) ont présenté au moins un effet indésirable. Il s'agissait de la première chirurgie pour 57 des patients.

Si on restreint l'analyse aux patients ayant reçu durant leur séjour une des molécules suivantes : midazolam, morphine, fentanyl, sufentanil (n = 118) :

43 patients (39,8%) ont présenté une rétention aigue d'urines , dont 41 lors de la première chirurgie.

28 patients (23,7%) ont présenté un syndrome de sevrage, dont 22 lors de la première chirurgie.

12 patients (10,2%) ont présenté à la fois un syndrome de sevrage et une rétention aigue d'urines.

Aucun patient n'a présenté d'autre effet indésirable déclaré.

Au total : 63 patient (53,4%) ont présenté au moins un effet indésirable.

Les RAU sont survenues en moyenne à 1,61 jours post-opératoire (médiane 1, min 0-max 15) , à 1,51 jours d'utilisation du midazolam (médiane 1, min 0-max 15) , et à 1,67 jours d'utilisation d'un morphinique (fentanyl, sufentanil, morphine)(médiane 1, min 0-max 15)

Cet effet indésirable est survenu le jour de la chirurgie chez 20,4 % des patients (n = 10) et le lendemain de la chirurgie chez 51 % des patients (n = 25).

Les syndromes de sevrage sont survenus en moyenne à 11,25 jours post-opératoire (médiane 6 min 2- max 61), à 10,04 jours d'utilisation du midazolam (médiane 6,5, min 3-max 43) , et à 9,44 jours d'utilisation d'un morphinique (fentanyl, sufentanil, morphine) (médiane 6, min 0, max 43) .

8 des 49 rétentions aiguës d'urines (16,3%) étaient déclarées en pharmacovigilance.

8 des 30 syndromes de sevrage (26,7 %) étaient déclarés en pharmacovigilance.

1.8. Ventilation

Durée de ventilation :

Cette analyse est faite sur l'ensemble des chirurgies (n = 213).

		Effectif (%)	moyenne	mediane	Min-max
Ventilation spontanée avant chirurgie	Oui	173 (81,6%)			
	Non	39 (18,4%)			
	Manquant	1			
Durée de ventilation post-opératoire (enfants en VS avant la chirurgie) (en jours)		n = 173	3,66 jours	2,92 jours	0,67-21,79 jours

1.9. Durée d'hospitalisation

	effectif	moyenne	médiane	Min-max
Durée d'hospitalisation totale (en jours)	n = 167	39,77 jours	27,19 jours	0,73-183,49 jours
Durée d'hospitalisation en réa (en jours)	n = 167	14,20 jours	7,98 jours	0-80,1 jours

2. MODELISATION du contrôle de la douleur selon le poids, le terme, le groupe de chirurgie

2.1. Probabilité de contrôle de la douleur chez l'ensemble des patients

La probabilité moyenne pour un enfant, d'avoir une douleur contrôlée, selon EDIN est de 91,5% avec un intervalle de confiance à 95% de [90,1% ; 93,4%].

La probabilité selon DAN est de 76,3% de contrôle de la douleur, avec un intervalle de confiance à 95% de [72,6% ; 79,7%].

➤ Selon EDIN:

Minimum	Premier quartile Q1 (25%)	Médiane Q2 (50%)	Moyenne générale	Troisième quartile Q3 (75%)	Maximum
0.4476	0.8682	0.9233	0.8908	0.9480	0.9754

Tableau 2. Probabilité de contrôle de la douleur pour un enfant. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants.

➤ Selon DAN:

Minimum	Premier quartile Q1 (25%)	Médiane Q2 (50%)	Moyenne générale	Troisième quartile Q3 (75%)	Maximum
0.2468	0.6543	0.7421	0.7349	0.8459	0.9416

Tableau 11. Probabilité de contrôle de la douleur pour un enfant. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants.

2.2. Probabilité de contrôle de la douleur selon le poids, le terme, et le type de chirurgies

➤ Significativité globale selon EDIN :

Si le contrôle de la douleur est évalué à partir du score EDIN, il existe une différence statistiquement significative (au seuil classique de 5%) du degré de contrôle de la douleur en fonction : i) du terme et ii) du type de chirurgie. En revanche, il n'existe pas de différence statistiquement significative selon i) le poids, ni ii) de la gravité (mineure vs majeure).

Modèle	Vraisemblance	Nombre de degrés de liberté	p-value	Interprétation de la différence
Sans le poids Avec le poids	-1331.3 -1330.3	4	0.7284	Non significative
Sans le terme Avec le terme	-1331.3 -1321.3	3	0.0002	Significative
Sans le type de chirurgie Avec le type de chirurgie	-1331.3 -1287.2	3	<0.0001	Significative
Sans la gravité de la chirurgie Avec la gravité de la chirurgie	-1331.3 -1331.2	1	0.7759	Non significative

Tableau 1. Synthèse de la comparaison des modèles pour le score EDIN.

➤ Significativité globale selon DAN

Modèle	Vraisemblance	Nombre de degrés de liberté	p-value	Interprétation de la différence
Sans le poids	-1399.2			
Avec le poids	-1391.0	4	0.0027	Significative
Sans le terme	-1399.2			
Avec le terme	-1389.4	3	0.0002	Significative
Sans le type de chirurgie	-1399.2			
Avec le type de chirurgie	-1355.7	3	<0.0001	Significative
Sans la gravité de la chirurgie	-1399.2			
Avec la gravité de la chirurgie	-1398.9	1	0.4426	Non significative

Tableau 2. Synthèse de la comparaison des modèles pour le score DAN. Remarque le « Nombre de degrés de liberté » est égal au nombre de modalités (niveaux) de la variable étudié moins un. Pour le poids, il y a 5 modalités de poids possibles, donc 4 degrés de liberté.

Si le contrôle de la douleur est évalué à partir du score DAN, il existe une différence statistiquement significative (au seuil classique de 5%) du degré de contrôle de la douleur en fonction : i) du poids, ii) du terme et iii) du type de chirurgie. En revanche, il n'existe pas de différence statistiquement significative selon i) la gravité (mineure vs majeure).

2.2.1. Selon le poids

➤ Selon EDIN :

Poids au moment de la chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
< 1000 g	0.8751	[0.6103 ; 0.9691]
[1000-1500[g	0.9462	[0.8675 ; 0.9792]
[1500-2000[g	0.9190	[0.8676 ; 0.9516]
[2000-2500[g	0.9290	[0.8901 ; 0.9548]
> 2500 g	0.9098	[0.8844 ; 0.9300]

Tableau 4. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

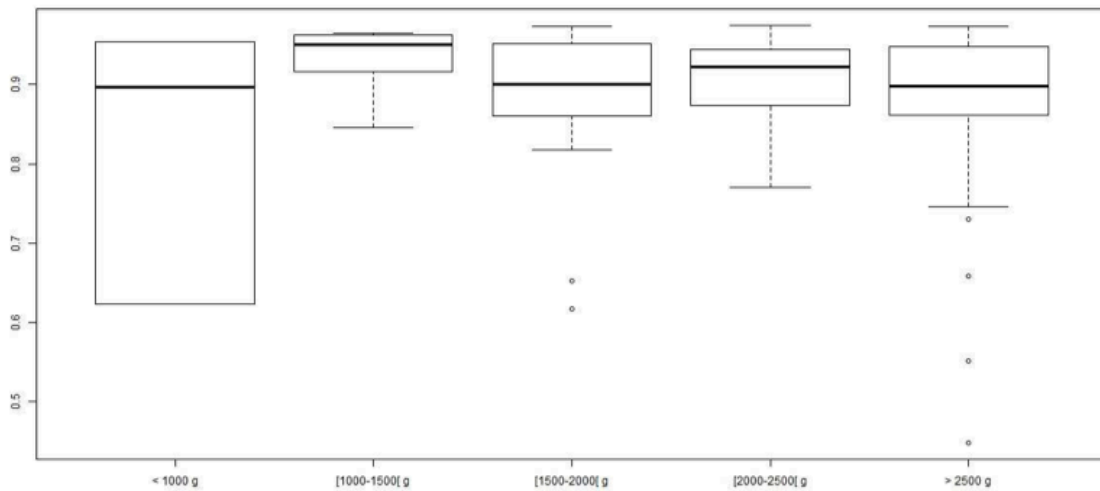


Figure 3. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

➤ Selon DAN:

Poids au moment de la chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
< 1000 g	0.5808	[0.1675 ; 0.9051]
[1000-1500[g	0.8247	[0.5565 ; 0.9464]
[1500-2000[g	0.7745	[0.6526 ; 0.8627]
[2000-2500[g	0.7661	[0.6746 ; 0.8380]
> 2500 g	0.7606	[0.7154 ; 0.8007]

Tableau 13. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

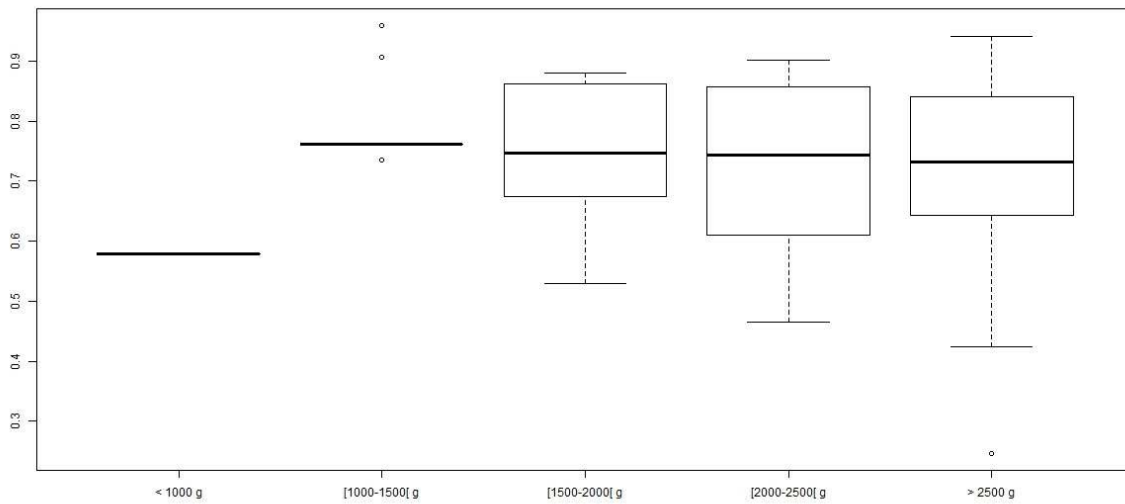


Figure 8. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

2.2.2. Selon le terme (en SA) au moment de la chirurgie

➤ Selon EDIN:

Terme au moment de la chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
[28-32[SA	0.8634	[0.7216 ; 0.9390]
[32-35[SA	0.9000	[0.8419 ; 0.9383]
[35-37[SA	0.9558	[0.9250 ; 0.9743]
>37 SA	0.9098	[0.8860 ; 0.9291]

Tableau 6. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

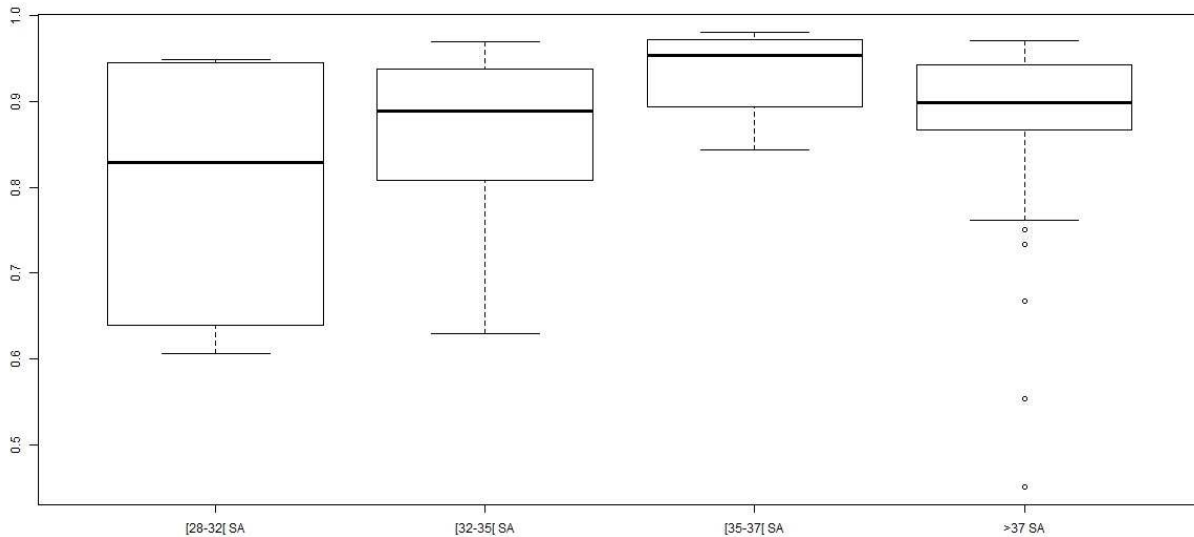


Figure 4. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

➤ Selon DAN :

Terme au moment de la chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
[28-32[SA	0.8985	[0.6577 ; 0.9760]
[32-35[SA	0.6996	[0.5514 ; 0.8152]
[35-37[SA	0.8186	[0.7259 ; 0.8849]
>37 SA	0.7553	[0.7122 ; 0.7939]

Tableau 15. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

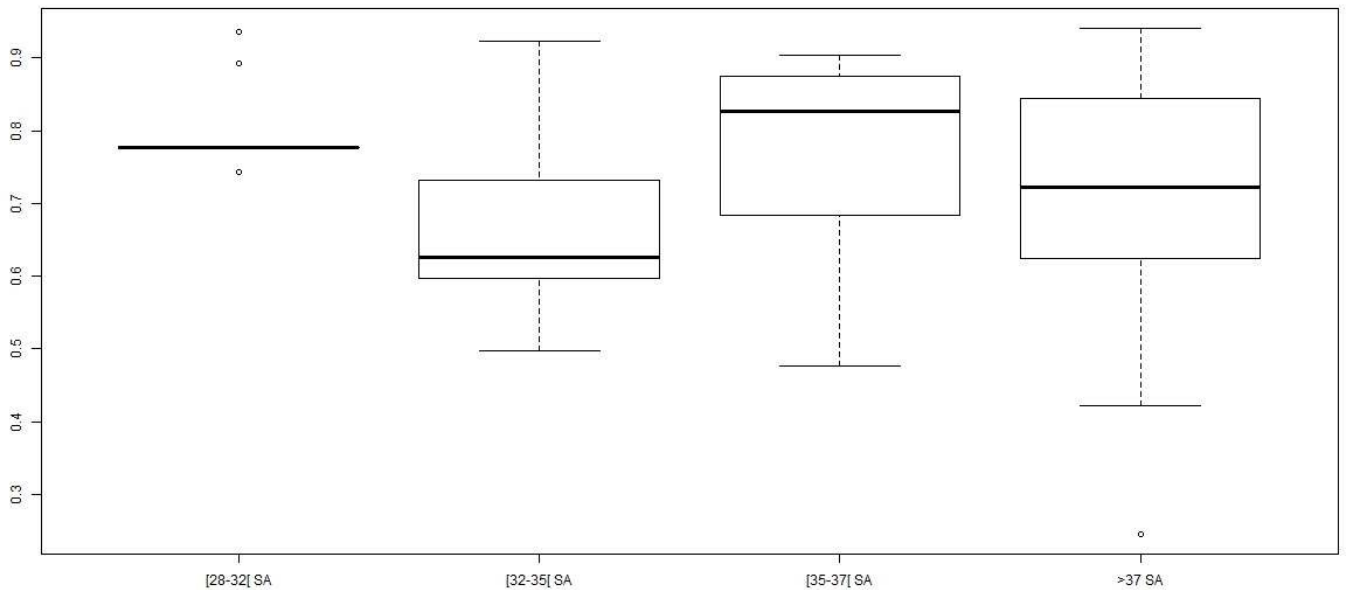


Figure 9. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

2.2.3. Selon type de chirurgie en 5 groupes

➤ Selon EDIN :

Type de chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
Endoscopie/Cutané	0.9220	[0.8749 ; 0.9524]
Abdomino-pelvien	0.9277	[0.9047 ; 0.9455]
Tête et Cou	0.9015	[0.8335 ; 0.9436]
Thoracique	0.8963	[0.8351 ; 0.9365]

Tableau 8. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

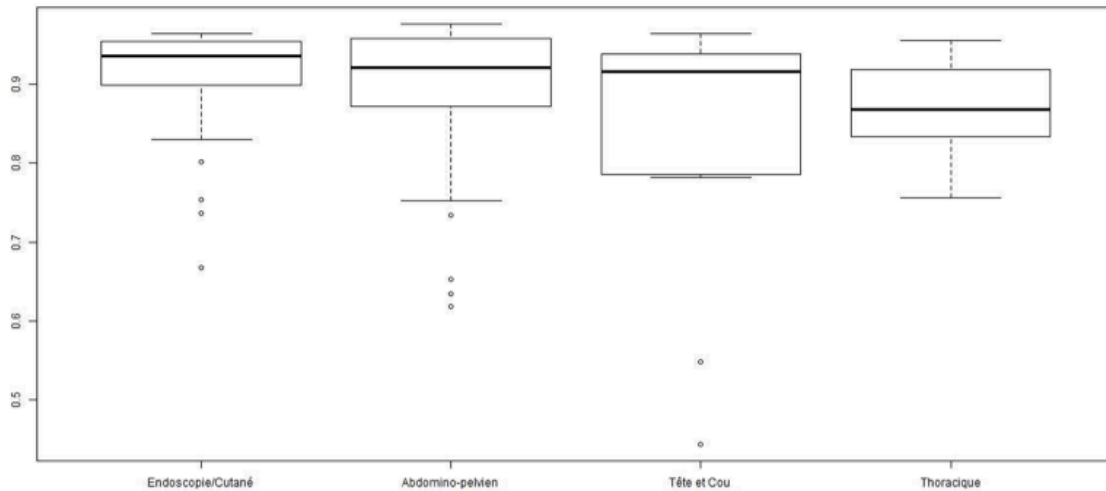


Figure 5. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

➤ Selon DAN :

Type de chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
Endoscopie/Cutané	0.7897	[0.7087 ; 0.8529]
Abdomino-pelvien	0.7709	[0.7205 ; 0.8146]
Tête et Cou	0.7577	[0.6524 ; 0.8389]
Thoracique	0.7370	[0.6182 ; 0.8291]

Tableau 17. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

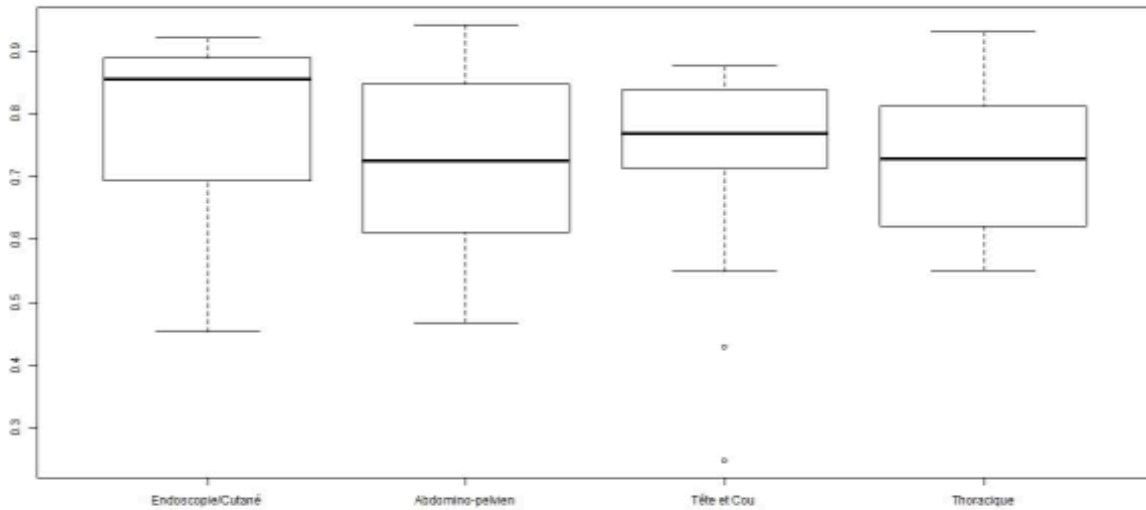


Figure 10. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

2.2.4. Selon le type de chirurgie en 2 groupes : majeure/mineure

➤ Selon EDIN :

Type de chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
Mineure	0.9220	[0.8749 ; 0.9524]
Majeure	0.9167	[0.8969 ; 0.9331]

Tableau 10. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

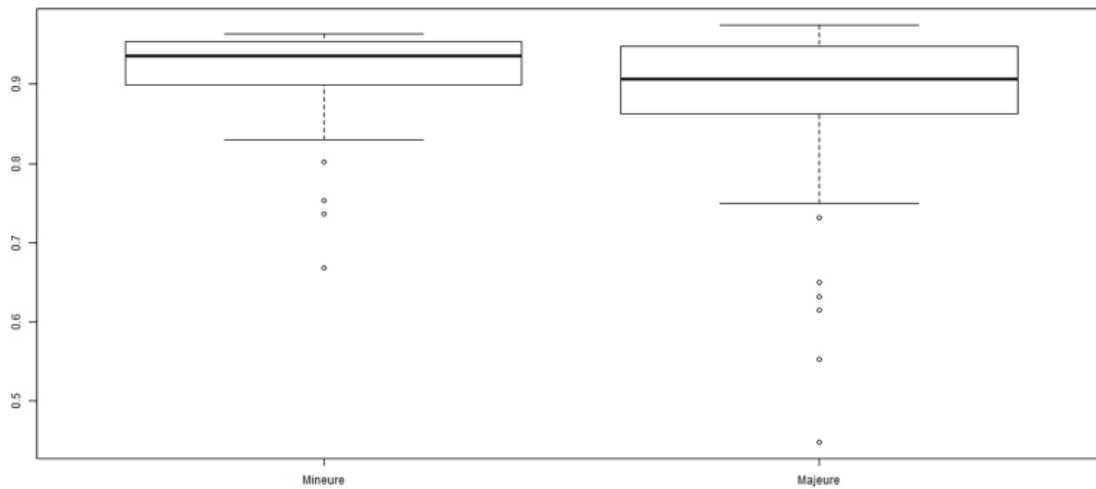


Figure 6. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

➤ Selon DAN :

Type de chirurgie	Probabilité prédite	Intervalle de confiance à 95%
Mineure	0.7899	[0.7085 ; 0.8532]
Majeure	0.7562	[0.7144, 0.7937]

Tableau 19. Probabilités prédites de scores de douleurs qualifiés de contrôlés.

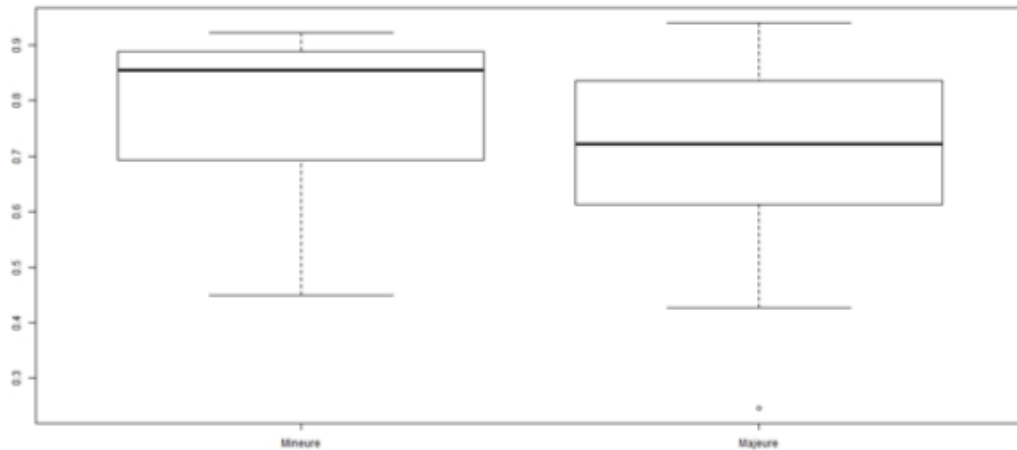


Figure 11. Distribution des probabilités de contrôle de la douleur entre les enfants. Estimations obtenues sous l'hypothèse que cette probabilité est constante dans le temps pour un enfant donné, mais différente entre les enfants (boxplot).

DISCUSSION

1. Evaluation de la douleur post-opératoire

1.1. Fréquence de réalisation des scores EDIN et DAN

On constate qu'un nombre élevé de patients n'a pas de surveillance de la douleur en post-opératoire.

A J1 post-opératoire (le jour même de la chirurgie), 35 patients (20,8%) n'ont pas de score EDIN et 60 patients (35,7%) n'ont pas score DAN.

On peut supposer que cette proportion de patients correspond à ceux qui ont subi une chirurgie mineure moins pourvoyeuse de douleur, mais cette hypothèse aurait méritée d'être contrôlée.

Il est difficile de savoir s'il s'agit d'un oubli de prescription ou de réalisation par l'infirmière.

Dans le cas des chirurgies majeures, ces oublis pourraient être expliqués par l'effet sédatif important de l'anesthésie générale peropératoire. Il est possible que, du fait de cette sédation, la prescription de la surveillance des scores de douleur puisse être oubliée sans que l'infirmière n'alerte le médecin puisque l'enfant ne semble pas douloureux. Quand cette anesthésie est levée, on peut imaginer que, à la demande des infirmières, la surveillance des scores de douleur soit prescrite et réalisée plus régulièrement.

Nous suggérons d'ajouter cette surveillance de façon systématique dans le protocole de prescription post-opératoire chez tous les patients afin d'éviter les oublis.

Concernant le nombre de scores réalisés en post-opératoire, on constate que lorsque les scores sont réalisés, ils le sont fréquemment , avec en moyenne sur les 7 jours post-opératoires : quasiment 5 scores EDIN par jour (4,98) et 4 à 5 scores DAN par jour (4,58).

1.2. Choix des scores EDIN et DAN

Comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature, il faut signaler que les scores de douleur chez le nouveau-né ont malheureusement leurs limites. Les études multicentriques ont montré qu'il existe une grande hétérogénéité dans l'utilisation de ces échelles de douleur.^{58, 70,71} et qu'il n'existe pas de « Gold standard ».

Notre choix des scores EDIN et DAN est-il le bon ?

L'échelle de douleur DAN (Douleur Aigue du nouveau-né) est validée uniquement et comme son nom l'indique pour les douleurs aiguës entre 0 et 3 mois. Elle n'est pas validée pour les prématurés, qui peuvent présenter des réactions comportementales moins marquées à la douleur. Elle évalue les réponses comportementales à la douleur (expression faciale, mouvements des membres, expression vocale).

L'échelle de douleur EDIN (Echelle de douleur et inconfort du nouveau-né) évalue également les réponses comportementales à la douleur (activité faciale, mouvements corporels, sommeil, contact, caractère consolable). En revanche, elle a été validée pour les douleurs prolongées et chez les prématurés (25 à 36 SA) bien qu'elle ne propose pas d'adaptation des scores à l'âge gestationnel. Ce score est actuellement bien reconnu et utilisé au niveau international.

Il semble judicieux d'utiliser 2 scores complémentaires : l'un validé pour les douleurs aiguës, et l'autre validé pour les douleurs chroniques, afin d'évaluer au mieux ces 2 types de douleurs.

Néanmoins, **chacun de ces 2 scores évalue les réponses comportementales et pas les réponses physiologiques à la douleur. Ces réponses peuvent être masquées par la sédation souvent présente chez nos patients en post-opératoire.**

Des études récentes chez les adultes et enfants en réanimation ou en peropératoire suggèrent de nouvelles méthodes d'évaluation de la sédation et de la douleur.

- Plusieurs études ⁴¹⁻⁴³ se sont intéressées ces derniers temps au monitoring de la conductance cutanée pour évaluer la douleur. Lors de la survenue d'une douleur, l'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation de la sudation qui augmente la conductance cutanée. Cette conductance cutanée peut être mesurée en continu grâce à un capteur. Les études sont assez encourageantes mais il semblerait que ces modifications de conductance puissent être liées au stress et pas seulement à la douleur (comme c'est probablement le cas avec certaines échelles de douleur cependant).
- Le Bispectral index (BIS) est une méthode d'évaluation de la sédation par l'activité corticale. ³¹⁴
- La pupillométrie ³¹⁵ est une technique d'évaluation de la douleur basée sur les variations du diamètre pupillaire. Cette technique, utilisée chez l'adulte et l'enfant, permet d'évaluer la douleur lorsqu'un patient est sédaté.
- L'index CARDEAN® ³¹⁶ est une technique d'évaluation de la douleur par la variabilité physiologique de la FC et de la tension artérielle.

Aucune de ces méthodes n'a été étudiée en néonatalogie.

Pourtant ces techniques pourraient permettre une meilleure évaluation de la douleur et de la sédation, et par ce biais peut-être une diminution des doses d'antalgiques et sédatifs utilisés.

Ce point mérite d'être exploré.

2. Contrôle de la douleur selon les scores EDIN et DAN

On constate que les scores EDIN et DAN, sur l'ensemble des 7 jours postopératoires, et au jour le jour, sont bas (moyenne à 2,11/15 pour EDIN et 1,56/10 pour DAN).

De la même façon, on constate que le taux de contrôle de la douleur est bon, sur l'ensemble des 7 jours post-opératoires (88,3% selon EDIN et 72,4% selon DAN)

Le taux de contrôle de la douleur a été défini comme un score EDIN < 5/15 et un score DAN < 3/10.

Ce seuil peut faire l'objet de discussions, il a été défini ainsi car il apparaît comme seuil de traitement conseillé dans différents articles ^{53,317}, bien qu'il n'ait pas fait l'objet d'études spécifiques. Aucun seuil de définition de la douleur selon ces scores n'a été retrouvé dans la littérature.

Mais ces seuils de traitement eux-mêmes sont très discutables. Par exemple, en ce qui concerne le seuil de traitement pour EDIN : dans l'étude de validation de cette échelle, la moyenne de scores d'un groupe de 40 enfants prématurés admis en réanimation néonatale pour une maladie de membranes hyalines était de 9,2 ; cette moyenne est passé à 4,7 après une dose de fentanyl. C'est pourquoi, le seuil de traitement pour cette échelle a été fixé à 5. ³¹⁷

On constate que les scores EDIN, DAN et le taux de contrôle selon ces 2 scores suivent la même évolution : le taux de contrôle est maximal autour de J3-J4 (80,3% de contrôle selon DAN à J3 et 93,5% de contrôle selon EDIN à J4) puis il diminue pour être moins bon autour de J6 ; tout en restant très satisfaisant selon EDIN (81,2%) et un peu moins satisfaisant pour DAN (66,4%).

Comment expliquer ce profil d'évolution ? Cela pourrait correspondre au phénomène de tolérance aux antalgiques et aux sédatifs largement décrit dans la littérature chez les nouveau-nés. Il est possible qu'autour de J6, la douleur commence à « échapper » aux antalgiques.

On constate que le contrôle de la douleur selon le score DAN est moins bon que selon le score EDIN. Comment l'expliquer ? Ces 2 échelles évaluent la réactivité faciale et corporelle. DAN évalue en plus l'activité vocale, et EDIN évalue plutôt le contact et le caractère consolable du nouveau-né. La différence est peut-être liée à une différence dans ces éléments. EDIN est en tout cas plus adaptée à la douleur chronique et la douleur post-opératoire.

En ce qui concerne le contrôle de la douleur selon l'âge gestationnel, on constate qu'il est globalement satisfaisant dans tous les groupes.

Le contrôle selon DAN est un peu plus bas dans le groupe des 32-35 SA, tout en restant satisfaisant (67,3%).

Concernant le contrôle de la douleur dans les différents groupes de poids, il est aussi satisfaisant dans l'ensemble.

Le contrôle de la douleur selon DAN est légèrement abaissé dans le groupe des moins de 1000 g (55,6%). Ce résultat pourrait être lié au fait que DAN est peu adaptée aux grands prématurés. L'étude qui a permis sa validation l'a étudié chez des nouveau-nés ayant un terme corrigé de 35,5 SA (médiane).⁶⁸ Les scores EDIN sont quant à eux plutôt rassurant dans ce groupe (78,9% chez les moins de 1000g et 97,8% chez les moins de 28 SA). Le score EDIN a été validé dans des populations plus prématurées.⁶⁷

Lorsque l'on s'intéresse au contrôle de la douleur selon le type de chirurgies, là encore, on ne met pas en évidence de groupe dans lequel la douleur serait mal contrôlée.

On peut signaler une douleur moyennement contrôlée selon DAN dans le groupe des chirurgies orthopédique (56,3%) mais ce groupe n'est composé que de 3 patients donc il est évidemment bien difficile d'en tirer des conclusions.

La douleur est aussi bien contrôlée que la chirurgie soit majeure ou mineure.

Les taux de contrôle dans les groupes de chirurgies majeures et mineures sont proches : respectivement 87,9% et 91 % selon EDIN ; 71,3% et 79,7% selon DAN. Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'études des scores EDIN et DAN en post-opératoire, auxquelles nous aurions pu confronter nos résultats.

Notre étude a montré que lorsque les scores sont réalisés, ils montrent que la douleur est bien contrôlée quelque soit le poids, le terme, ou le type de chirurgie. La douleur est mieux contrôlée selon le score EDIN que selon le score DAN

Le score EDIN est plus adapté aux douleurs chroniques en postopératoire que le score DAN qui est validé uniquement pour les douleurs aiguës.

Néanmoins, l'évaluation de la douleur selon ces scores n'a pas été réalisée, pour une partie non négligeable des patients le jour même de la chirurgie (par exemple à J1 : 35 patients (20,8%) n'ont pas score EDIN et 60 patients (35,7%) n'ont pas score DAN)

3. Antalgie et sédation utilisée

Dans cette étude, l'antalgie et la sédation sur les 7 jours post-opératoires fait appel en moyenne à 2,56 molécules différentes par patient.

La plupart des nouveau-nés reçoivent des antalgiques et une sédation en continu. Les molécules retrouvées sont les morphiniques (fentanyl pour 98 patients, morphine pour 95 patients, sufentanil pour 1 patient), le midazolam pour la sédation (95 patients), et la kétamine rarement (8 patients).

Les molécules utilisées en discontinu sont le paracétamol (155 patients) et la nalbuphine (55 patients).

3.1. Utilisation des morphiniques : Le fentanyl en priorité

On constate tout d'abord que le morphinique le plus utilisé dans notre service est le fentanyl (98 patients). La grande majorité de ces patients reçoit, en plus du fentanyl en continu, des bolus de fentanyl (83 patients sur les 98 soit 84,7 %).

La morphine est très peu utilisée durant cette période des 7 jours post-opératoires (12 patients), et le sufentanil quasiment pas (1 patient, probablement transféré d'un autre centre utilisant cette molécule).

Ce résultat s'explique par les habitudes du service : le fentanyl est le morphinique de choix chez les patients ventilés et un relais est pris pas morphine per os lorsque le fentanyl a été utilisé de

façon prolongée pour prévenir le syndrome de sevrage. La morphine IV est utilisée dans le traitement de certains syndromes de sevrage.

Le choix du fentanyl est-il le bon ?

Que nous enseigne la littérature sur les morphiniques ?

(Pour plus de détails, se référer à la revue de la littérature)

➤ La morphine:

Comme cela a pu être développé dans la revue de la littérature, **il existe quelques études contrôlées randomisées sur l'efficacité de la morphine en néonatalogie.** ^{136-138,165,166} Ces études ont étudié la morphine dans le cadre de la ventilation mais pas dans le cadre de l'antalgie post-opératoire. Elles ont montré un impact limité sur les scores de douleur et une absence d'influence sur la survenue de complications neurologiques (HIV, LMPV) contrairement à ce qui avait pu être suggéré par d'autres études antérieures. Ces études ont aussi montré un taux d'effets secondaires non négligeables (hypotension, retard d'alimentation entérale complète) surtout chez les plus prématurés. Il n'existe pas d'essai randomisé ayant étudié la morphine en post-opératoire, en comparaison à un placebo. Des études observationnelles ¹⁷⁰⁻¹⁷³ ayant comparé l'utilisation de morphine en continu et en discontinu (bolus) suggèrent que la morphine est efficace en post-opératoire, sans supériorité de l'une ou l'autre de ces utilisations. Cette absence de différence est probablement liée à la demi-vie prolongée de cette molécule chez les nouveau-nés. Les études ayant étudié la morphine pour l'antalgie des gestes, ont montré qu'elle diminue peu les scores de douleur. ^{136,158,175}

La pharmacocinétique de la morphine est assez bien documentée. la clairance de la morphine augmente avec l'âge gestationnel et le poids ^{153,159,162}. **Mais , il existe une très grande variabilité interindividuelle** ¹⁵³ **qui incite à la prudence lors de l'utilisation de morphine chez les prématurés.**

La pharmacodynamie de la morphine est relativement peu décrite chez le nouveau-né. Il n'a pas été décrit de courbe concentration-réponse de la morphine chez l'enfant. Plusieurs études ont même retrouvé une absence de corrélation entre la concentration de morphine et l'antalgie.¹⁵³

➤ **Le fentanyl:**

Le fentanyl a été moins étudié que la morphine. Il a fait l'objet de moins d'études contrôlées randomisées.

Il existe quelques études de petite taille¹⁹⁹⁻²⁰¹, et une récente multicentrique plus vaste.²⁰²

Ces études se sont intéressées au fentanyl pour la ventilation mécanique. Aucune n'a étudié le fentanyl en post-opératoire.

Elles montrent que le fentanyl permet une diminution des réponses endocriniennes (taux d'hormones de stress), et des réponses comportementales à la douleur, et une diminution du nombre d'épisodes d'hypoxie.^{200,201}

En revanche, les enfants traités par fentanyl ont besoin de pressions de ventilation plus élevées, suggérant un effet pulmonaire délétère indépendant de la dépression respiratoire.^{104,199} Cette hypothèse est corroborée par l'observation d'épisodes de rigidité thoracique après des bolus de fentanyl.¹⁴⁴

Une étude²⁰¹ montre l'absence d'impact du fentanyl sur la survenue d'HIV, de LMPV et la mortalité.

Une étude randomisée contrôlée multicentrique plus vaste publiée récemment (en 2013) menée chez les prématurés (≤ 32 SA) ventilés, a montré que Le fentanyl diminue la douleur aiguë (score PIPP) mais pas la douleur chronique (score EDIN). Il a pour effet indésirable une augmentation de la durée de ventilation et un retard d'émission du méconium.

Les effets du fentanyl sur le développement neurologique à long terme n'ont pas été étudiés à ce jour.

Comme pour la morphine, la pharmacocinétique du fentanyl a été relativement étudiée. Son élimination augmente avec l'âge gestationnel est retardée chez le nouveau-né du fait d'une immaturité hépatique. En cas d'hyperpression intra-abdominale (par exemple dans les suites de

certaines chirurgie), l'élimination du fentanyl peut être perturbée en raison d'une baisse du flux hépatique.^{195,196} **En cas d'utilisation prolongée, une large accumulation dans les tissus graisseux et musculaires peut avoir lieu, créant ainsi un risque de relargage tardif responsable d'une prolongation des effets sédatifs** ; des augmentations des taux plasmatiques de fentanyl, après l'arrêt de son administration, ont ainsi été décrites.¹⁹⁵

Contrairement à la morphine, les études montrent une corrélation directe entre le taux plasmatique du fentanyl et son effet clinique.¹⁹⁷

Y-a-t-il un avantage du fentanyl sur la morphine ?

En théorie, le fentanyl possède deux propriétés qui peuvent lui donner un avantage par rapport à la morphine.

Premièrement, il entraîne une **moindre libération d'histamine** et donc moins de risque d'hypotension et de bronchospasme, et il semble donc plus adapté pour les nouveau-nés qui ont une hypovolémie ou une instabilité hémodynamique, une cardiopathie congénitale ou une hyperréactivité bronchique.

Deuxièmement, le fentanyl **réduit les résistances vasculaires**, ce qui le rend potentiellement utile chez les enfants présentant une hypertension pulmonaire persistante. Il évite une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire induite par la douleur.^{49,193}

Les études réalisées^{148,158,198,205} **ont montré que, en comparaison à la morphine, le fentanyl :**

- **a moins d'effet sédatif**
- **est moins hypotenseur**
- **diminue moins la motilité gastro-intestinale**
- **cause moins de rétention aigue d'urines.**
- **En revanche le fentanyl s'accompagne de plus de phénomènes de tolérance et de syndrome de sevrage.**¹⁹⁸
- **Le taux de survenue de complications neurologiques sévères (HIV et mortalité) n'est pas différent dans les groupes fentanyl et morphine.**¹⁵⁸

- **A doses équi-analgésiques, le fentanyl est aussi dépresseur respiratoire que la morphine. L'impact du fentanyl sur la durée de ventilation n'a pas fait l'objet d'études contrôlées.**

- **Le sufentanil :**

Le sufentanil est le morphinique le plus puissant actuellement disponible pour une utilisation clinique ; il est cinq à dix fois plus puissant que le fentanyl.¹⁴²

Il a un début d'action légèrement plus rapide que le fentanyl, mais une durée d'action plus courte.¹⁹⁴

Il a été suggéré que le sufentanil soit réservé à la douleur postopératoire des nouveau-nés ou pour la sédation des nouveau-nés devenus tolérants à d'autres morphiniques¹⁴². Cependant, plusieurs équipes utilisent le sufentanil pour une sédation prolongée ou pour l'analgésie des gestes invasifs et douloureux.

Une étude contrôlée de petite taille (n = 20)²⁰⁸ a montré que le sufentanil et le fentanyl étaient équivalents pour la sédation de nouveau-nés à terme ventilés.

Au total :

A la lumière de la littérature, aucun morphinique ne se dessine comme vraiment supérieur à l'autre.

Aucun n'a montré un bénéfice clinique majeur dans les études randomisées, qui ont étudié la ventilation plus que le post-opératoire.

La morphine est le morphinique qui a été le plus étudié.

Le fentanyl présente l'avantage d'entraîner moins d'hypotensions, au prix de plus de phénomènes de tolérance et de syndromes de sevrage.

Que dire des doses de fentanyl utilisées ?

➤ Le fentanyl en continu:

Dans notre échantillon ayant reçu du fentanyl, la dose moyenne continue de fentanyl est de 1,77 µg/kg/h (pour une dose de départ moyenne de 1,64 µg/kg/h et une dose maximale moyenne de 2,15 µg/kg/h).

Cette dose correspond aux doses recommandées dans la littérature : 0,5 à 3 µg/kg/h, mais sont plutôt dans la fourchette haute.

La dose moyenne continue varie peu selon le terme (au moment de la chirurgie) : 1,57 à 1,81 µg/kg/h entre 28 SA et 37 SA. Cette dose paraît élevée (2,13 µg/kg/h) dans le groupe des moins de 28 SA, mais ce groupe n'est composé que 2 patients donc les données sont difficilement extrapolables.

Cette dose moyenne continue varie également peu selon le poids (au moment de la chirurgie) : 1,54 à 1,97 µg/kg/h à partir du groupe des plus de 1000 g. De la même façon, on observe une dose moyenne élevée de 2,24 µg/kg/h dans le groupe des moins de 1000g, représenté par 3 patients seulement.

Il est anormal que les doses moyennes soient proches quelque soit le poids et le terme, car l'élimination est beaucoup plus lente chez les petits poids et les prématurés.¹⁰⁴

Avec cette pratique, on s'expose à un risque de surdosage chez le prématuré, et d'effets secondaires.

➤ Le fentanyl en bolus :

Les patients traités par fentanyl reçoivent en moyenne 6,5 bolus de fentanyl au cours de la période étudiée.

La dose totale reçue en bolus sur cette période, représente 7,06% de la dose totale reçue, en moyenne par patient.

Cette part est quantitativement faible.

Ce résultat est en accord avec le bon contrôle de la douleur selon les scores EDIN et DAN, si on prend l'hypothèse qu'un bolus est fait en cas de douleur non contrôlée, ou en prévention avant les soins.

La part de l'antalgie en bolus est plus importante dans le groupe des plus de 37 SA (9,53%).

On peut supposer que le bon contrôle de la douleur (selon les scores EDIN et DAN) passe par cette nécessité de bolus ; peut-être parce que ces enfants éliminent plus vite les molécules ou présentent plus de réponses comportementales à la douleur.

3.2. Utilisation du midazolam

Sur la période étudiée des 7 jours post-opératoires, 95 des 168 patients ont reçu du midazolam en continu.

La grande majorité de ces patients ont également reçu des bolus de midazolam (76 patients sur 95 soit 80%).

Que nous enseigne la littérature sur le midazolam ?

(Pour plus de détails : se référer à la partie revue de la littérature)

Le midazolam est sédatif, non antalgique. Son efficacité sur les scores de sédation a été prouvée dans des études randomisées.²⁷⁷ Il facilite ainsi la ventilation des nouveau-nés.

Il peut aussi abaisser les scores de douleur lors de certains gestes.²⁷⁵

Mais on peut se demander dans quelle mesure cette diminution des scores de douleur n'est pas artificielle en masquant les réactions comportementales.

Une revue de la littérature parue en 2005, n'a pas trouvé de bénéfice du midazolam sur la morphine pour la ventilation mécanique des nouveau-nés.²⁷⁵

En 2003, une revue systématique de la littérature est réalisée par le groupe de la Cochrane Collaboration. Une mise à jour est parue en 2012. ²⁷⁷ Elle identifie seulement 3 études randomisées et contrôlées sur la sédation du nouveau-né (< 28 jours) en réanimation avec le midazolam en continu. Le groupe conclue que les données sont insuffisantes pour conseiller l'utilisation de midazolam comme sédatif chez les nouveau-nés en réanimation néonatale. Les auteurs émettent des inquiétudes quant à la sécurité du midazolam chez les nouveau-nés.

Les études ont permis de mettre en évidence les effets secondaires suivants chez le nouveau-né : dépression respiratoire, hypotensions, diminution de la perfusion cérébrale, bradycardies. ^{134,263,270,274,276}

Les effets hypotenseurs et déprimeurs respiratoires du midazolam et des morphiniques sont additifs. ¹⁴²

Le midazolam n'a pas montré de bénéfice sur la survenue des complications neurologiques à court terme (LMPV, HIV) ²⁷⁰. Certaines études ont au contraire montré une survenue plus fréquente de ces complications lors de l'utilisation de midazolam. ¹⁹¹

Il existe actuellement des inquiétudes sur l'impact du midazolam sur le développement neurologique à long terme.

Plusieurs études réalisées chez des rats ont montré que l'exposition précoce aux benzodiazépines entraînait une augmentation de la neuro-apoptose ²³⁵ et une inhibition de la neuro-génèse. ²⁷⁸

En résumé, la large utilisation du midazolam en réanimation néonatale ²⁸² est pour l'instant très empirique et d'autres études sur l'efficacité et la sécurité du midazolam chez le nouveau-né sont nécessaires afin d'étayer cette pratique ou de s'y opposer.

Les études pré-cliniques sur l'impact neurologique du midazolam doivent nous inviter à la prudence.

Les inquiétudes actuelles qui ressortent de la littérature doivent peut-être nous amener à nous interroger sur notre utilisation large du midazolam pour tous les nouveau-nés ventilés.

Que dire des doses de midazolam utilisées ?
--

➤ **Données de la littérature :**

La demi-vie du midazolam chez le nouveau-né est 3,3 fois plus longue que chez l'adulte.

Elle est d'environ 6 à 12 heures.

Sa clairance chez le nouveau-né est 3,7 fois inférieure à celle de l'adulte. ²⁶⁷

Son élimination augmente avec l'âge gestationnel et le poids de naissance, mais on note une grande variabilité interindividuelle.

Les grands prématurés et les petits poids ont une élimination très retardée par rapport au nouveau-né à terme.

Cette élimination lente chez les grands prématurés et les petits poids a pour conséquence une accumulation lors des perfusions continues.

Les défaillances d'organe, la ventilation mécanique et la circulation extra-corporelle (ECMO) diminuent significativement l'élimination du midazolam. ²⁶⁷

La pharmacodynamie du midazolam, quant à elle, a été beaucoup moins étudiée.

Une étude de Wildt et al ²⁶⁸ menée chez le nouveau-né est l'enfant, n'a pas retrouvé de lien entre le taux plasmatique de midazolam et l'effet clinique

Une étude de Treluyer et al ²⁶⁹, a recherché la dose minimale efficace de midazolam pour la sédation de nouveau-nés ventilés et a conclu à une dose de 200 µg/kg puis 100 µg/kg/h.

Cette dose est supérieure aux doses couramment pratiquées.

Au vu des inquiétudes existantes quant aux effets secondaires, il est essentiel d'utiliser la dose minimale efficace chez nos patients et une dose adaptée au terme et à l'âge gestationnel de l'enfant puisque les études montrent que l'élimination du midazolam est diminuée de plus de moitié chez un grand prématuré par rapport à un nouveau-né à terme.

➤ Le midazolam en continu :

Dans notre échantillon ayant reçu du midazolam, la dose moyenne continue est de 34,96 µg/kg/h (pour une dose de départ moyenne de 31,45 µg/kg/h et une dose maximale moyenne de 42,6 µg/kg/h).

Cette dose correspond aux doses recommandées dans la littérature : de 10 à 60 µg/kg/h.²⁶⁷

Comme pour le fentanyl, la **dose moyenne continue varie peu selon le terme** (au moment de la chirurgie) : 31,64 à 36,85 µg/kg/h entre 28 SA et 37 SA. Cette dose paraît élevée (45,42 µg/kg/h) dans le groupe des moins de 28 SA, mais ce groupe n'est composé que d'un seul patient.

Cette dose moyenne continue varie également peu selon le poids (au moment de la chirurgie) : 28,41 à 38,99 µg/kg/h sur l'ensemble de la population.

Ici aussi, il est anormal que les doses moyennes soient proches quelque soit le poids et le terme, car l'élimination est beaucoup plus lente chez les petits poids et les prématurés.²⁶⁵

➤ Le midazolam en bolus :

Les patients traités par midazolam reçoivent en moyenne 5,86 bolus de midazolam au cours de la période étudiée.

La dose totale reçue en bolus sur cette période, représente 6,75 % de la dose totale reçue, en moyenne par patient.

Là encore, cette part est quantitativement faible.

La part de l'antalgie en bolus augmente avec le terme (2,66% à 8,26%), et en fonction du poids (2,23% à 8,48%).

On peut ici aussi, incriminer une possible élimination plus rapide chez les enfants plus matures et plus gros, entraînant des besoins plus importants pour maintenir une sédation adaptée à la ventilation.

3.3. Utilisation de la kétamine

La kétamine est très peu utilisée dans notre service pour l'antalgie post-opératoire (8 patients sur 168 seulement).

Cette molécule est donc peu fréquemment utilisée dans notre service.

Cette faible utilisation semble appropriée aux inquiétudes actuelles soulevées dans la littérature quant aux conséquences délétères neurologiques de cette molécule. ^{235,236 237}

3.4. Utilisation du paracétamol

On constate que la quasi-totalité des patients (154 patients sur 168 soit 91,7%) reçoivent du paracétamol durant cette période des 7 jours post-opératoires. Ce paracétamol est administré IV, per os, ou en intra-rectal.

Cette utilisation large est appropriée au vu des données de la littérature.

Les données actuelles montrent que des doses uniques de paracétamol sont sûres et efficaces chez le nouveau-né à terme et prématuré pour le traitement de la douleur continue, légère ou modérée engendrée par un processus inflammatoire. ²⁹⁹

L'adjonction du paracétamol aux morphiniques a un effet analgésique additif et permet la réduction des doses des morphiniques. ²⁹⁷

Néanmoins, comme cela a pu être signalé dans la revue de la littérature, il nous faut rester prudent sur notre utilisation vaste de cette molécule que nous considérons sûre.

L'impact hormonal du paracétamol en tant que perturbateur endocrinien, qui a été mis en évidence lors de l'exposition fœtale³⁰⁵⁻³⁰⁷, n'a pas à ce jour été étudiée chez le nouveau-né.

3.5. Utilisation de la nalbuphine

Sur la période des 7 jours post-opératoires étudiée, 55 patients sur les 168 (soit 32,7%) ont reçu de la nalbuphine, en IV ou en intra-rectal.

Données de la littérature :

La nalbuphine (Nubain®) est un morphinique de type agoniste-antagoniste. Comme tous les morphiniques de ce type, elle possède un « effet plafond ». C'est-à-dire qu'au-delà d'une certaine dose, l'administration de nalbuphine supplémentaire ou d'un agoniste mu n'entraîne pas d'effet analgésique additionnel.

La nalbuphine a un effet analgésique par son action agoniste partielle au niveau des récepteurs kappa, et agoniste totale au niveau des récepteurs delta ; en revanche, elle est antagoniste sur les récepteurs mu.

Un avantage des morphiniques agonistes-antagonistes, décrit chez les adultes et les grands enfants, est leur effet analgésique avec peu d'effet dépressur respiratoire.¹⁴²

Une étude fondée sur l'administration de nalbuphine aux mères lors de l'accouchement a permis d'estimer la demi-vie plasmatique de la nalbuphine à 4,1 heures chez le nouveau-né.²²³

Certaines études ont été réalisées chez l'enfant²²⁴, mais aucune étude sur les effets analgésiques ou la tolérance de la nalbuphine chez le nouveau-né n'a été rapportée.

En revanche, quelques publications concernant l'administration de nalbuphine aux mères avant l'accouchement ont signalé des troubles du rythme cardiaque fœtal, une bradycardie fœtale et une dépression respiratoire chez le nouveau-né à la naissance.²²⁵

Ces publications incitent à la prudence lors de l'utilisation de la nalbuphine chez le nouveau-né.

Notre utilisation de la nalbuphine chez le nouveau-né ne repose sur aucune étude. Cela doit nous inciter à la prudence.

4. Effets indésirables

Nous avons étudié 2 effets indésirables fréquents lors de l'utilisation des opioïdes et sédatifs en néonatalogie : rétention aigue d'urines et syndromes de sevrage.

Pourtant les morphiniques et les sédatifs peuvent entrainer d'autres effets indésirables :

- Pour les morphiniques : hypotension, dépression respiratoire, diminution de la motilité intestinale, prurit, rigidité thoracique, bronchospasmes, tolérance.
- Pour le midazolam : hypotension, désaturations, diminution de la perfusion cérébrale, bradycardies.

Et les autres antalgiques utilisés peuvent eux aussi être à l'origine d'effets secondaires.

On constate que chez les patients traités par morphiniques et midazolam en continu, la fréquence de survenue de ces 2 effets indésirables est élevée

- **plus de la moitié des patients (53,4%) ont présenté l'un ou l'autre de ces 2 effets secondaires.**
- 39,8 % des patients ont présenté une rétention aigue d'urines.
Cet effet indésirable est survenu le plus souvent précocement, le jour-même (20,4% des cas) ou le lendemain (51% des cas) de la chirurgie.
- 23,7% des patients ont présenté un syndrome de sevrage.
Les syndromes de sevrage surviennent environ 10 jours après la chirurgie et le début des traitements morphiniques et sédatifs.(à 11,25 jours post-opératoire , à 10,04 jours d'utilisation du midazolam , à 9,44 jours d'utilisation d'un morphinique .)

On constate qu'une très faible proportion des effets indésirables est déclarée en pharmacovigilance : 16,3% des rétentions aigues d'urines et 26,7% des syndromes de sevrage.

Ce taux de déclaration si faible compromet la sécurité d'utilisation de ces médicaments.

La déclaration en pharmacovigilance est essentielle en pédiatrie et en néonatalogie. Comme nous l'avons vu, les médicaments que nous utilisons sont insuffisamment étudiés chez le nouveau-né. Ils sont donc utilisés par extrapolation des études menées chez l'adulte. La pharmacovigilance est un moyen de faire progresser la sécurité de cette utilisation. Le principe est de détecter, alerter puis prévenir d'un évènement indésirable. ³¹⁸

5. Ventilation et durée d'hospitalisation

Seule une faible proportion des patients est déjà ventilée mécaniquement avant la chirurgie (18,4%).

Ces patients ont été exclus de l'analyse de la durée de ventilation car on peut supposer qu'ils présentent une pathologie pulmonaire à l'origine de leur durée de ventilation.

Chez les patients qui n'étaient pas ventilés en préopératoire : la durée de ventilation moyenne est de 3,66 jours mais il existe une grande variabilité (0,67 à 21,79 jours).

Cette durée de ventilation est soumise à un biais majeur : elle n'est pas forcément en lien avec la chirurgie et la prise en charge sédatrice et antalgique post-opératoire. En effet, les enfants porteurs d'une pathologie pulmonaire n'ont pas été exclus à tort de cette analyse.

Les différentes études de l'utilisation des opioïdes ¹⁷⁰⁻¹⁷³ et le midazolam en post-opératoire ne mentionnent pas la durée de ventilation de leurs patients, ce qui nous empêche de comparer nos résultats.

La durée d'hospitalisation moyenne de nos patients chirurgicaux est de 14,2 jours en réanimation et 39,8 jours d'hospitalisation totale. Là encore, on constate une très grande variabilité. Il n'a pas été retrouvé de travaux ayant étudié la durée de ventilation et d'hospitalisation post-opératoire des nouveau-nés, auquel nous aurions pu confronter nos résultats

6. Modélisation : recherche des facteurs de risque de bon ou mauvais contrôle de la douleur

6.1. Probabilité qu'un enfant ait une douleur contrôlée :

La probabilité moyenne pour un enfant, d'avoir une douleur contrôlée, selon EDIN est de 91,5% avec un intervalle de confiance à 95% de [90,1% ; 93,4%].

La probabilité selon DAN est de 76,3% de contrôle de la douleur, avec un intervalle de confiance à 95% de [72,6% ; 79,7%].

Cette probabilité est plutôt élevée, ce qui correspond à nos observations. Elle est plus élevée selon EDIN que selon DAN, ce qui correspond aussi à nos observations.

En revanche, il y a une information majeure que nous n'avions pas en nous limitant à la description pure des scores de douleur :

Que ce soit selon EDIN ou DAN, la probabilité de contrôle de la douleur présente une grande variabilité (EDIN : probabilité variant de 0,45 à 0,98 ; DAN : probabilité variant de 0,25 à 0,94). Cela indique que les enfants sont très inégaux devant le contrôle de cette douleur. Même si le taux de contrôle global est satisfaisant, certains enfants ont une douleur mal contrôlée, et d'autres une douleur très bien contrôlée.

6.2. Mise en évidence de facteurs explicatifs de bon ou mauvais contrôle de la douleur

Les résultats montrent une différence significative de taux de contrôle de la douleur :

- **pour le score EDIN : selon le terme et le type de chirurgie en 5 groupes**
- **pour le score DAN : selon le poids, le terme et le type de chirurgie en 5 groupes**

Ce sont ces résultats que nous allons discuter.

Dans les autres groupes, les différences de taux de contrôle de la douleur ne sont pas significatives.

6.2.1. Différence de probabilité de contrôle de la douleur dans les différents groupes de poids, selon DAN :

Cette probabilité varie de 76 à 82% dans les groupes de poids de plus de 1000g. En revanche, elle est abaissée à 58% dans le groupe des moins de 1000g. Ces résultats sont à prendre avec précaution, car l'intervalle de confiance à 95% de ce groupe est large (16,7 à 90, 5%).

Ce résultat est en accord avec les observations et a déjà été discuté plus haut : l'échelle DAN n'est pas validée sur dans cette population. De plus notre échantillon de patients dans ce groupe est très faible (n =3).

6.2.2. Différence de probabilité de contrôle de la douleur dans les différents groupes de terme, selon EDIN et DAN :

Selon EDIN, le groupe des 35-37 SA semble se détacher par une probabilité de contrôle de la douleur légèrement supérieure (96%) contre 86 à 91% pour les autres groupes. L'ensemble de ces taux de contrôle reste très satisfaisant.

Selon DAN, les probabilités de contrôle sont assez proches selon les groupes variant de 70% pour les 32-35 SA, à 90% pour les 28-32 SA, avec des intervalles de confiance qui semblent se superposer.

6.2.3. Différence de probabilité de contrôle de la douleur dans les différents groupes de chirurgies, selon EDIN et DAN :

Selon EDIN, les probabilités de contrôle sont globalement satisfaisantes et proches (de 90 à 93%). Les différences de taux de contrôle, bien que statistiquement significatives, ne sont pas quantitativement importantes.

Selon DAN, les probabilités de contrôle sont un peu moins hautes que selon EDIN, comme nous avons pu l'observer. Ces probabilités sont proches de 74 à 79%. Ici aussi, les différences de taux de contrôle, bien que statistiquement significatives, ne sont pas quantitativement importantes.

6.3. Conclusion

Nous avons étudié les facteurs explicatifs de bon ou mauvais contrôle de la douleur par méthode de régression logistique.

La probabilité de contrôle de la douleur est globalement satisfaisante.

Mais, les enfants ne sont pas égaux devant le contrôle de la douleur : certains sont très bien contrôlés, d'autres beaucoup moins. Cette variabilité est globalement présente quelque soit le poids, le terme, et le groupe de chirurgie.

Il existe des différences statistiquement significatives de probabilité de contrôle de la douleur pour certains facteurs : terme et type de chirurgie en 5 groupes (selon EDIN et DAN) , poids (selon DAN) mais ces différences ne sont pas de grande ampleur.

Dans les groupe des moins de 1000g, la douleur est significativement moins bien contrôlée que dans les autres groupes mais l'effectif de ce groupe est faible et l'intervalle de confiance large.

En somme, aucun des facteurs étudiés (poids, terme, type de chirurgie) n'entraîne de différence significative de grande ampleur de contrôle de la douleur.

CONCLUSION

« Primum non nocere »

La question de l'antalgie et de la sédation du nouveau-né est complexe.

Pendant un certain temps, la communauté médicale et scientifique pensait que le nouveau-né ne ressentait pas la douleur du fait de l'immaturation de son système nerveux. Les études ont permis de comprendre que cette immaturité, loin de le protéger, le rend au contraire encore plus vulnérable. Le nouveau-né est d'autant plus sensible à la douleur qu'il est prématuré. De plus, l'exposition à cette douleur pendant la période de grande plasticité du système nerveux qu'est la période néonatale (ou gestationnelle dans le cas des prématurés), pourrait altérer le développement neurologique et exposer à des conséquences à long terme.

Il est difficile d'accéder à la douleur d'un nouveau-né. Les échelles d'évaluation établies à partir des réponses physiologiques et comportementales, ont leurs limites et peuvent être prises en défaut dans certaines situations.

La grande majorité des antalgiques et sédatifs utilisés en néonatalogie sont utilisés hors AMM. Les études sur leur efficacité et leur sécurité à court et à long terme sont insuffisantes. Plusieurs études récentes mettent en évidence l'impact délétère à long terme des molécules antalgiques et sédatives sur le système nerveux.

Le but de notre étude était de décrire les pratiques en matière d'antalgie et de sédation, dans une situation pendant laquelle, les médicaments sont incontournables : la période post-opératoire. Notre étude montre que l'évaluation de la douleur n'est pas réalisée pour tous les patients. Lorsque cette évaluation est réalisée, les scores montrent que la douleur est globalement bien contrôlée quelque soit le terme, le poids et le type de chirurgie.

Chez les enfants ventilés, les morphiniques, avec au premier plan le fentanyl ; et la sédation par midazolam, sont très largement utilisés. L'étude des doses montre que nous utilisons les mêmes posologies quelque soit le terme et le poids des enfants, alors que les études existantes montrent que le prématuré élimine beaucoup plus lentement ces molécules. On s'expose donc ici à un risque de surdosage et à une majoration du risque d'effets secondaires. Les 2 effets secondaires étudiés (rétention d'urines et syndrome de sevrage) sont très fréquents puisque la quasi moitié des patients traités par midazolam et fentanyl présente l'un ou l'autre de ces 2 effets. Ce ne sont pas les effets secondaires les plus graves potentiellement induits par ces molécules. La majorité des effets secondaires ne sont pas déclarés en pharmacovigilance ce qui complique l'évaluation de la sécurité des médicaments chez le nouveau-né.

Concernant les mécanismes des effets à long terme de la douleur et des médicaments, certaines hypothèses sont en cours de recherche. La période néonatale et gestationnelle est une période de grande vulnérabilité. Durant cette période, se mettent en place des mécanismes de régulation épigénétique, qui peuvent expliquer l'impact à long terme de ces éléments. Notre progression sur la compréhension de ces mécanismes, dans l'avenir, est essentielle.

L'ensemble de ces éléments rendent notre prise en charge du nouveau-né en réanimation, et plus globalement de la prématurité, complexe. D'un côté, on ne peut pas éthiquement et médicalement tolérer la douleur et l'inconfort induits par nos thérapeutiques chez le nouveau-né, de l'autre les molécules que nous avons à disposition ne peuvent pas être qualifiées de sûres à ce jour.

Plusieurs pistes se dégagent du travail que nous avons réalisé :

- Tout d'abord, il nous faut mieux évaluer la douleur. La pratique de l'évaluation doit être plus systématique. Les échelles de douleur ne sont qu'un outil qui a ses limites, et il faut adapter notre évaluation à chaque enfant et au contexte. Nous devons développer des méthodes plus objectives d'évaluation de la douleur et de la sédation du nouveau-né. Il

pourrait être très intéressant d'étudier les techniques utilisées chez l'adulte et l'enfant plus grand comme la conductance cutanée, le bispectral index, la pupillométrie, l'index CARDEAN®...

- Ensuite, nous devons améliorer notre prise en charge antalgique. Les molécules que nous utilisons chez le nouveau-né ne sont pas sans conséquences. Nous devons continuer à progresser dans notre connaissance de ces médicaments afin de les utiliser de la façon la plus sûre possible. Le document en annexe propose des pistes d'études sur des domaines non ou insuffisamment explorés, au vu de la revue de la littérature, et qui pourraient contribuer à améliorer les prises en charge. Il nous faut aussi limiter autant que possible leur utilisation et utiliser la dose minimale efficace. Pour cela, il est essentiel de limiter au maximum les sources de douleur et d'inconfort chez le nouveau-né, et de développer les méthodes d'antalgie non médicamenteuse, mais aussi plus globalement les soins de support et de développement.
- Restons ouverts à de nouvelles alternatives quelles soient médicamenteuses ou pas.

ANNEXES

Annexe 2 : échelle DAN

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

JOUR, HEURE	Avant le soin	Pendant le soin	Après le soin
REponses FACIALES			
0 : calme 1 : Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : contraction des paupières, froncement des sourcils ou accentuation des sillons naso-labiaux : 2 : - légers, intermittents avec retour au calme 3 : - modérés 4 : - très marqués, permanents			
MOUVEMENTS DES MEMBRES			
0 : calmes ou mouvements doux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raidés 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 : minime de cris intermittents 3 : cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé : minime de cris constants			

CARBAJAL R., PAUPE A., HOENN E., LENCLÉN R., OLIVIER MARTIN M. DAN : une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. *Arch Pediatr* 1997, 4 : 623-628.

Annexe 3 : échelle EDIN

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

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

	Date	
	Heure	
VISAGE	0 Visage détendu 1 Crispations légères : froncement des sourcils / lèvres pincées / plissement du menton / tremblement du menton 2 Grimaces fréquentes, marquées ou prolongées 3 Crispation permanente ou visage prostré, figé ou visage violacé	
CORPS	0 Détendu 1 Agitation transitoire, assez souvent calme 2 Agitation fréquente mais retour au calme possible 3 Agitation permanente, crispations des extrémités, raideur des membres ou attitude inhabituelle, inséparable du visage	
SOMMEIL	0 S'endort facilement 1 Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité 2 Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité 3 Pas de sommeil	
RELATION	0 Sourire aux anges, sourire-réponse, attentif à l'écoute 1 Appréhension passagère au moment du contact 2 Contact passif et au moins stimulé 3 Refuse le contact, aucune relation possible. Hurlement ou gémissement sans la moindre stimulation	
RECONFORT	0 N'a pas besoin de réconfort 1 Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion 2 Se calme difficilement 3 Inconsolable. Succion désespérée	
OBSERVATIONS	SCORE TOTAL	

DEBILION T, SGACGERO B, ZUPAN V, TRES F, MAGNY JF, BOUGUIN MA, DEHAN M. Sémiologie de la douleur chez le prématuré. Arch Pediatr. 1994, 1, 1085-1092.
DEBILION T, ZUPAN V, RAVAUT N, MAGNY J.F., DEHAN M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. Arch Dis Child Neonatal Ed. 2001, 85 : F36-F41.

ANNEXE 4

Pistes d'études :

- Evaluation chez le nouveau-né des méthodes telles que le Bispectral index, la pupillométrie, le Cardan index. But : accéder à la dose minimale efficace des molécules antalgiques et sédatives.

- étude randomisée : évaluer l'intérêt d'utiliser le midazolam en plus d'un morphinique durant la ventilation mécanique :
2 groupes de randomisation :
morphinique + midazolam
morphinique + placebo

- recherche de la dose minimale efficace de midazolam
Différents groupes /différentes doses/ comparaison

- Evaluation de l'utilisation de la méthadone pour l'antalgie
(Avantages sur les autres morphiniques : cf revue de la littérature)

- Intérêt de l'utilisation de micro-doses de Narcan avec la morphine chez le nouveau-né pour limiter les effets secondaires

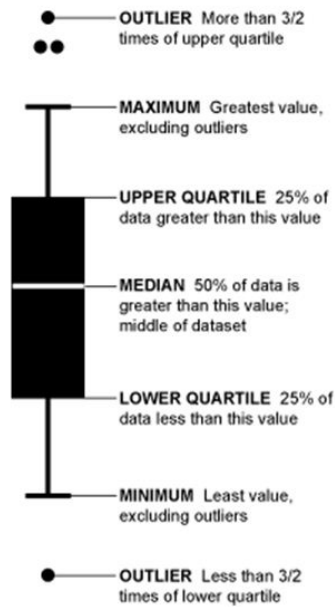
- Evaluation de la dexmedetomidine (molécule non disponible en France pour le moment)

- Les peridurales en post-opératoire pourraient-elles limiter la consommation de morphiniques chez le nouveau-né ?

- Opioïdes chez le nouveau-né et addiction chez l'adulte : un lien ?

- Le paracétamol s'est révélé être un perturbateur endocrinien lorsqu'il est utilisé chez la femme enceinte en entraînant des cryptorchidie. Et lorsqu'il est utilisé chez le nouveau-né (prématuré !) ?

ANNEXE 5 : interprétation d'un boxplot :



ANNEXE 6 : Score de Finnegan

SYSTEMS	SIGNS AND SYMPTOMS	SCORE	AM						PM						DAILY WT.	
			2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12		
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISTURBANCES	High Pitched Cry	2														
	Continuous High Pitched Cry	3														
	Sleeps < 1 Hour After Feeding	3														
	Sleeps < 2 Hours After Feeding	2														
	Hyperactive Moro Reflex	2														
	Markedly Hyperactive Moro Reflex	3														
	Mild Tremors Disturbed	2														
	Moderate Severe Tremors Disturbed	3														
	Mild Tremors Undisturbed	1														
	Moderate Severe Tremors Undisturbed	2														
	Increased Muscle Tone	2														
	Excoriation (specify area): _____	1														
	Myoclonic Jerks	3														
Generalized Convulsions	3															
METABOLIC VASOMOTOR/ RESPIRATORY DISTURBANCES	Sweating	1														
	Fever < 101°F (39.3°C)	1														
	Fever > 101°F (39.3°C)	2														
	Frequent Yawning (> 3-4 times/interval)	1														
	Mottling	1														
	Nasal Stuffiness	1														
	Sneezing (> 3-4 times/interval)	1														
	Nasal Flaring	2														
	Respiratory Rate > 60/min	1														
	Respiration Rate > 60/min with Retractions	2														
GASTROINTESTINAL DISTURBANCES	Excessive Sucking	1														
	Poor Feeding	2														
	Regurgitation	2														
	Projectile Vomiting	3														
	Loose Stools	2														
	Watery Stools	3														
SUMMARY	TOTAL SCORE															
	SCORER'S INITIALS															
	STATUS OF THERAPY															

Adapted from Finnegan L. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. Neonatal Therapy: An update, F.F. Rubaltelli and B. Granti, editors. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1986: 122-146

Nom, prénom du candidat : BENAHMED Claire-Adela

CONCLUSIONS

La douleur du nouveau-né est actuellement bien reconnue. Dès 25 semaines d'aménorrhée, son système nerveux est en mesure de conduire l'information douloureuse et d'entraîner des réponses physiologiques, comportementales et endocriniennes.

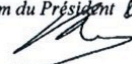
L'exposition répétée ou prolongée à la douleur en période néonatale pourrait entraîner des altérations structurelles du système nerveux en développement et exposer à des conséquences à long terme.

L'évaluation de la douleur du nouveau-né est complexe et se heurte à plusieurs limites.

Malgré la compréhension croissante de la douleur du nouveau-né, l'antalgie médicamenteuse ne fait pas l'objet de recommandations solides car les études existantes ne permettent pas d'assurer la sécurité des molécules utilisées.

L'étude descriptive rétrospective de l'antalgie et de la sédation post-opératoire que nous avons réalisé met en évidence les éléments suivants :

- Selon les scores de douleurs EDIN et DAN, la douleur est globalement bien contrôlée quelque soit le terme, le poids et le type de chirurgie.
- Néanmoins, un certain nombre de patients n'ont pas de surveillance de la douleur par les scores EDIN et DAN.
- Les morphiniques (avec au premier plan le Fentanyl), et la sédation par Midazolam sont très largement utilisés en post opératoire pour les nouveau-nés ventilés. Les patients reçoivent ces molécules en débit continu ou en bolus. Sur la période étudiée, la dose totale en bolus ne représente qu'une faible part de la dose totale reçue.
Les doses moyennes utilisées sont sensiblement les mêmes, quelque soit le terme et le poids. Pourtant, les études de pharmacocinétique disponibles dans la littérature montre que les grands prématurés éliminent beaucoup plus lentement ces molécules que les nouveau-nés à terme.
- Le Paracétamol est largement utilisé.
- Les 2 effets secondaires étudiés (rétention aigue d'urine et syndrome de sevrage) sont très fréquents. La majorité de ces effets indésirables ne sont pas déclarés en pharmacovigilance.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président *L. O. COLBY*
Signature 

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **14 OCT. 2014**

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



BIBLIOGRAPHIE

1. Carbajal, R. et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 300, 60–70 (2008).
2. Fitzgerald, M. Development of pain mechanisms. *Br. Med. Bull.* 47, 667–675 (1991).
3. Fitzgerald, M. The development of nociceptive circuits. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 507–520 (2005).
4. GALL, O. physiologie de la nociception chez le nouveau-né et le jeune enfant. at <<http://www.cnrdr.fr/Anatomie-et-neurophysiologie-de-la.html>>
5. Bouza, H. The impact of pain in the immature brain. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* 22, 722–732 (2009).
6. Fitzgerald, M., Millard, C. & MacIntosh, N. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* 1, 292 (1988).
7. Fitzgerald, M. & Koltzenburg, M. The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. *Brain Res.* 389, 261–270 (1986).
8. Anand, K. J. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol. Neonate* 73, 1–9 (1998).
9. Grunau, R. E., Holsti, L. & Peters, J. W. B. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 11, 268–275 (2006).
10. Grunau, R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin. Perinatol.* 29, 373–394, vii–viii (2002).
11. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews : midazolam. (John Wiley & Sons, Ltd, 1996).
12. Anand, K. J. & International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 155, 173–180 (2001).
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Canadian Paediatric Society & Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate. An update. *Adv. Neonatal Care Off. J. Natl. Assoc. Neonatal Nurses* 7, 151–160 (2007).
14. Larsson, B. A., Gradin, M., Lind, V., Selander, B. & Swedish Paediatric Pain Society. [Swedish guidelines for prevention and treatment of pain in the newborn infant]. *Läkartidningen* 99, 1946–1949 (2002).
15. Mackenzie, A. Guideline statements on the management of procedure-related pain in neonates, children and adolescents. *J. Paediatr. Child Health* 42, 14–15 (2006).
16. Lago, P. et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 98, 932–939 (2009).
17. Pillai Riddell, R. R. et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006275 (2011). doi:10.1002/14651858.CD006275.pub2
18. Arduini, D. et al. The development of fetal behavioural states: a longitudinal study. *Prenat. Diagn.* 6, 117–124 (1986).
19. Chugani, H. T. & Phelps, M. E. Maturation changes in cerebral function in infants determined by ¹⁸F-DG positron emission tomography. *Science* 231, 840–843 (1986).
20. Klimach, V. J. & Cooke, R. W. Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 30, 208–214 (1988).

21. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6, 249 (1979).
22. Anand, K. J. & Hickey, P. R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N. Engl. J. Med.* 317, 1321–1329 (1987).
23. Prevention and treatment of neonatal pain. at <http://www.uptodate.com.docelec.univ-lyon1.fr/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain?source=search_result&search=pain+neonates&selectedTitle=1%7E150>
24. Anand, K. J. & Carr, D. B. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr. Clin. North Am.* 36, 795–822 (1989).
25. Anand, K. J., Sippell, W. G. & Aynsley-Green, A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1, 62–66 (1987).
26. Anand, K. J., Sippell, W. G., Schofield, N. M. & Aynsley-Green, A. Does halothane anaesthesia decrease the metabolic and endocrine stress responses of newborn infants undergoing operation? *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* 296, 668–672 (1988).
27. Anand, K. J., Hansen, D. D. & Hickey, P. R. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 73, 661–670 (1990).
28. Gliess, J. Morphologic and functional development of the skin. *Physiology of the perinatal period*, Vol 2 (1970).
29. Mrzljak, L., Uylings, H. B., Kostovic, I. & Van Eden, C. G. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex: I. A qualitative Golgi study. *J. Comp. Neurol.* 271, 355–386 (1988).
30. Bartocci, M., Bergqvist, L. L., Lagercrantz, H. & Anand, K. J. S. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 122, 109–117 (2006).
31. Kleinschmidt, A. et al. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 817–826 (1996).
32. Slater, R., Boyd, S., Meek, J. & Fitzgerald, M. Cortical pain responses in the infant brain. *Pain* 123, 332; author reply 332–334 (2006).
33. Fitzgerald, M., Millard, C. & McIntosh, N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain* 39, 31–36 (1989).
34. Andrews, K. & Fitzgerald, M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 56, 95–101 (1994).
35. Fitzgerald, M., Shaw, A. & MacIntosh, N. Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Dev. Med. Child Neurol.* 30, 520–526 (1988).
36. Falcon, M., Guendellman, D., Stolberg, A., Frenk, H. & Urca, G. Development of thermal nociception in rats. *Pain* 67, 203–208 (1996).
37. Fitzgerald, M., Butcher, T. & Shortland, P. Developmental changes in the laminar termination of A fibre cutaneous sensory afferents in the rat spinal cord dorsal horn. *J. Comp. Neurol.* 348, 225–233 (1994).
38. Fitzgerald, M. The development of activity evoked by fine diameter cutaneous fibres in the spinal cord of the newborn rat. *Neurosci. Lett.* 86, 161–166 (1988).
39. Owens, M. E. & Todt, E. H. Pain in infancy: neonatal reaction to a heel lance. *Pain* 20, 77–86 (1984).
40. McIntosh, N., Van Veen, L. & Brameyer, H. The pain of heel prick and its measurement in preterm infants. *Pain* 52, 71–74 (1993).

41. Gjerstad, A. C., Wagner, K., Henrichsen, T. & Storm, H. Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics* 122, e848–853 (2008).
42. Karpe, J., Misiółek, A., Daszkiewicz, A. & Misiółek, H. Objective assessment of pain-related stress in mechanically ventilated newborns based on skin conductance fluctuations. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 45, 134–137 (2013).
43. Tristão, R. M., Garcia, N. V. M., de Jesus, J. A. L. & Tomaz, C. COMFORT behaviour scale and skin conductance activity: what are they really measuring? *Acta Paediatr.* 102, e402–e406 (2013).
44. Slater, R. et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 376, 1225–1232 (2010).
45. Fabrizi, L. et al. A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr. Biol.* CB 21, 1552–1558 (2011).
46. Maxwell, L. G., Yaster, M., Wetzel, R. C. & Niebyl, J. R. Penile nerve block for newborn circumcision. *Obstet. Gynecol.* 70, 415–419 (1987).
47. Williamson, P. S. & Williamson, M. L. Physiologic stress reduction by a local anesthetic during newborn circumcision. *Pediatrics* 71, 36–40 (1983).
48. Friesen, R. H., Honda, A. T. & Thieme, R. E. Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates during tracheal intubation. *Anesth. Analg.* 66, 874–878 (1987).
49. Hickey, P. R. et al. Blunting of stress responses in the pulmonary circulation of infants by fentanyl. *Anesth. Analg.* 64, 1137–1142 (1985).
50. Craig, K. D., Whitfield, M. F., Grunau, R. V., Linton, J. & Hadjistavropoulos, H. D. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 52, 287–299 (1993).
51. Grunau, R. V. & Craig, K. D. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 28, 395–410 (1987).
52. Johnston, C. C., Stevens, B., Craig, K. D. & Grunau, R. V. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two- and four-month-old infants. *Pain* 52, 201–208 (1993).
53. Carbajal, R. R. Evaluation de la douleur chez le nouveau-né - club douleur ile de France. (2003).
54. Stevens, B. J., Johnston, C. C. & Horton, L. Factors that influence the behavioral pain responses of premature infants. *Pain* 59, 101–109 (1994).
55. Lilley, C. M., Craig, K. D. & Grunau, R. E. The expression of pain in infants and toddlers: developmental changes in facial action. *Pain* 72, 161–170 (1997).
56. Meek, J. Options for procedural pain in newborn infants. *Arch. Dis. Child.-Educ. Pract. Ed.* 97, 23–28 (2012).
57. Anand, K. J. S. Assessment of neonatal pain. at <http://www.uptodate.com.docelec.univ-lyon1.fr/contents/assessment-of-neonatal-pain?source=search_result&search=pain+neonates&selectedTitle=2%7E150>
58. Giannakouloupoulos, X., Sepulveda, W., Kourtis, P., Glover, V. & Fisk, N. M. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 344, 77–81 (1994).
59. Simons, S. H. P. et al. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 157, 1058–1064 (2003).
60. Ballantyne, M., Stevens, B., McAllister, M., Dionne, K. & Jack, A. Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin. J. Pain* 15, 297–303 (1999).
61. Stevens, B. J. et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin. J. Pain* 30, 238–243 (2014).
62. Krechel, S. W. & Bildner, J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr. Anaesth.* 5, 53–61 (1995).

63. Lawrence, J. et al. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw.* NN 12, 59–66 (1993).
64. Hummel, P., Lawlor-Klean, P. & Weiss, M. G. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 30, 474–478 (2010).
65. Hummel, P., Puchalski, M., Creech, S. D. & Weiss, M. G. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 28, 55–60 (2008).
66. Grunau, R. E., Oberlander, T., Holsti, L. & Whitfield, M. F. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 76, 277–286 (1998).
67. Debillon, T., Zupan, V., Ravault, N., Magny, J. F. & Dehan, M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* 85, F36–F41 (2001).
68. 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* 4, 623–628 (1997).
69. Taylor, B. J. et al. Assessing postoperative pain in neonates: a multicenter observational study. *Pediatrics* 118, e992–1000 (2006).
70. Sharek, P. J., Powers, R., Koehn, A. & Anand, K. J. S. Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics* 118 Suppl 2, S78–86 (2006).
71. Boyle, E., Courtois, E., Eriksson, M., Lagercrantz, H. & Carbajal, R. PC.50 Pain assessment in ventilated and non-ventilated neonates in NICUs across the UK: European Pain Audit in Neonates (Europain). *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 99 Suppl 1, A53 (2014).
72. Van Dijk, M., Koot, H. M., Saad, H. H. A., Tibboel, D. & Passchier, J. Observational visual analog scale in pediatric pain assessment: useful tool or good riddance? *Clin. J. Pain* 18, 310–316 (2002).
73. Bergqvist, L. et al. Seeing through the blind! Ability of hospital staff to differentiate morphine from placebo, in neonates at a placebo controlled trial. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 96, 1004–1007 (2007).
74. Bergqvist, L. L., Katz-Salamon, M., Hertegård, S., Anand, K. J. S. & Lagercrantz, H. Mode of delivery modulates physiological and behavioral responses to neonatal pain. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 29, 44–50 (2009).
75. Ranger, M., Johnston, C. C. & Anand, K. J. S. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin. Perinatol.* 31, 283–288 (2007).
76. Pacifiers, passive behaviour, and pain. *Lancet* 339, 275–276 (1992).
77. Stevens, B., Yamada, J., Lee, G. Y. & Ohlsson, A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD001069 (2013).
78. Taddio, A., Shah, V., Atenafu, E. & Katz, J. Influence of repeated painful procedures and sucrose analgesia on the development of hyperalgesia in newborn infants. *Pain* 144, 43–48 (2009).
79. Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A. L. & Koren, G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349, 599–603 (1997).
80. Peters, J. W. B. et al. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* 114, 444–454 (2005).
81. Taddio, A., Shah, V., Gilbert-MacLeod, C. & Katz, J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 288, 857–861 (2002).
82. Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K. & Flor, H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* 125, 278–285 (2006).
83. Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., Flor, H. & Hermann, C. Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: cognitive aspects and maternal influences. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 13, 94–101 (2009).

84. Walker, S. M. et al. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain* 141, 79–87 (2009).
85. Fitzgerald, M. Developmental biology of inflammatory pain. *Br. J. Anaesth.* 75, 177–185 (1995).
86. Anand, K. J., Coskun, V., Thirivikraman, K. V., Nemeroff, C. B. & Plotsky, P. M. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol. Behav.* 66, 627–637 (1999).
87. Whitfield, M. F. & Grunau, R. E. Behavior, pain perception, and the extremely low-birth weight survivor. *Clin. Perinatol.* 27, 363–379 (2000).
88. Johnston, C. C., Walker, C.-D. & Boyer, K. Animal models of long-term consequences of early exposure to repetitive pain. *Clin. Perinatol.* 29, 395–414 (2002).
89. Ririe, D. G., Vernon, T. L., Tobin, J. R. & Eisenach, J. C. Age-dependent responses to thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of acute postoperative pain. *Anesthesiology* 99, 443–448 (2003).
90. Fitzgerald, M. & Walker, S. M. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 5, 35–50 (2009).
91. Baccei, M. L. Modulation of developing dorsal horn synapses by tissue injury. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1198, 159–167 (2010).
92. Koch, S. C., Tochiki, K. K., Hirschberg, S. & Fitzgerald, M. C-fiber activity-dependent maturation of glycinergic inhibition in the spinal dorsal horn of the postnatal rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 12201–12206 (2012).
93. Walker, S. M., Tochiki, K. K. & Fitzgerald, M. Hindpaw incision in early life increases the hyperalgesic response to repeat surgical injury: critical period and dependence on initial afferent activity. *Pain* 147, 99–106 (2009).
94. Grunau, R. E. et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain* 143, 138–146 (2009).
95. Vinall, J. et al. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *PAIN* 153, 1374–1381 (2012).
96. Brummelte, S. et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann. Neurol.* 71, 385–396 (2012).
97. Zwicker, J. G. et al. Score for Neonatal Acute Physiology–II and Neonatal Pain Predict Corticospinal Tract Development in Premature Newborns. *Pediatr. Neurol.* 48, 123–129.e1 (2013).
98. Filan, P. M., Hunt, R. W., Anderson, P. J., Doyle, L. W. & Inder, T. E. Neurologic Outcomes in Very Preterm Infants Undergoing Surgery. *J. Pediatr.* 160, 409–414 (2012).
99. Kabra, N. S. et al. Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J. Pediatr.* 150, 229–234.e1 (2007).
100. Rees, C. M., Pierro, A. & Eaton, S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 92, F193–F198 (2007).
101. Schulzke SM, Deshpande GC & Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: A systematic review of observational studies. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161, 583–590 (2007).
102. Walker, S. M. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Clin. Perinatol.* 40, 471–491 (2013).
103. Holsti, L., Grunau, R. E. & Shany, E. Assessing pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit: moving to a ‘brain-oriented’ approach. *Pain Manag.* 1, 171–179 (2011).
104. McPherson, C. Sedation and analgesia in mechanically ventilated preterm neonates: continue standard of care or experiment? *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 17, 351–364 (2012).

105. Pansieri, C., Bonati, M., Choonara, I. & Jacqz-Aigrain, E. Neonatal drug trials: impact of EU and US paediatric regulations. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 99, F438–F438 (2014).
106. Clark, R. H., Bloom, B. T., Spitzer, A. R. & Gerstmann, D. R. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics* 117, 1979–1987 (2006).
107. Kumar, P. et al. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J. Pediatr.* 152, 412–415 (2008).
108. Allegaert, K., Palmer, G. M. & Anderson, B. J. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch. Dis. Child.* 96, 575–580 (2011).
109. Cuzzolin, L., Antonucci, R. & Fanos, V. Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn. *Curr. Drug Metab.* 14, 178–185 (2013).
110. Bellieni, C. V. et al. Even routine painful procedures can be harmful for the newborn. *Pain* 147, 128–131 (2009).
111. McKechnie, L. & Levene, M. Procedural pain guidelines for the newborn in the United Kingdom. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 28, 107–111 (2008).
112. Latimer, M. A., Johnston, C. C., Ritchie, J. A., Clarke, S. P. & Gilin, D. Factors affecting delivery of evidence-based procedural pain care in hospitalized neonates. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. JOGNN NAACOG* 38, 182–194 (2009).
113. Lefrak, L. et al. Sucrose analgesia: identifying potentially better practices. *Pediatrics* 118 Suppl 2, S197–202 (2006).
114. Cignacco, E. et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 11, 139–152 (2007).
115. Chermont, A. G., Falcão, L. F. M., de Souza Silva, E. H. L., de Cássia Xavier Balda, R. & Guinsburg, R. Skin-to-skin contact and/or oral 25% dextrose for procedural pain relief for term newborn infants. *Pediatrics* 124, e1101–1107 (2009).
116. Bellieni, C. V. et al. Sensorial saturation for neonatal analgesia. *Clin. J. Pain* 23, 219–221 (2007).
117. Golianu, B., Krane, E., Seybold, J., Almgren, C. & Anand, K. J. S. Non-pharmacological techniques for pain management in neonates. *Semin. Perinatol.* 31, 318–322 (2007).
118. Okan, F., Coban, A., Ince, Z., Yapici, Z. & Can, G. Analgesia in preterm newborns: the comparative effects of sucrose and glucose. *Eur. J. Pediatr.* 166, 1017–1024 (2007).
119. Blass, E. M. & Watt, L. B. Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain* 83, 611–623 (1999).
120. Afssaps. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, Afssaps (2009) *Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Recommandations de bonne pratique.* (2009).
121. Blass, E. M. & Shah, A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem. Senses* 20, 29–35 (1995).
122. Gradin, M. & Schollin, J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics* 115, 1004–1007 (2005).
123. Taddio, A., Shah, V., Shah, P. & Katz, J. Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 157, 1071–1074 (2003).
124. Vanhatalo, S. Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet* 377, 26; author reply 27–28 (2011).
125. Fernandez, M. et al. Sucrose attenuates a negative electroencephalographic response to an aversive stimulus for newborns. *J. Dev. Behav. Pediatr. JDBP* 24, 261–266 (2003).
126. Fitzgerald, M. When is an analgesic not an analgesic? *Pain* 144, 9 (2009).

127. Blass, E. M. & Camp, C. A. Changing determinants of crying termination in 6- to 12-week-old human infants. *Dev. Psychobiol.* 42, 312–316 (2003).
128. Stevens, B. et al. The efficacy of developmentally sensitive interventions and sucrose for relieving procedural pain in very low birth weight neonates. *Nurs. Res.* 48, 35–43 (1999).
129. Shah, P. S., Herbozo, C., Aliwalas, L. L. & Shah, V. S. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD004950 (2012).
130. Johnston, C. et al. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD008435 (2014).
131. Cignacco, E. L. et al. Oral sucrose and ‘facilitated tucking’ for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 129, 299–308 (2012).
132. Bellieni, C. V. et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr. Res.* 51, 460–463 (2002).
133. Bellieni, C. V. et al. Sensorial saturation: an effective analgesic tool for heel-prick in preterm infants: a prospective randomized trial. *Biol. Neonate* 80, 15–18 (2001).
134. Anand, K. J. S. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J. Perinatol.* 27, S4–S11 (2007).
135. Hall, R. W., Boyle, E. & Young, T. Do ventilated neonates require pain management? *Semin. Perinatol.* 31, 289–297 (2007).
136. Simons, S. H. P. et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 290, 2419–2427 (2003).
137. Bellù, R., de Waal, K. & Zanini, R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 95, F241–251 (2010).
138. Anand, K. J. S. et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 363, 1673–1682 (2004).
139. Whyte, S., Birrell, G. & Wyllie, J. Premedication before intubation in UK neonatal units. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* 82, F38–F41 (2000).
140. Nandi, R. & Fitzgerald, M. Opioid analgesia in the newborn. *Eur. J. Pain* 9, 105–108 (2005).
141. Suresh, S. & Anand, K. J. S. Opioid tolerance in neonates: Mechanisms, diagnosis, assessment, and management. *Semin. Perinatol.* 22, 425–433 (1998).
142. Carbajal, R. Douleur du nouveau-né: traitement pharmacologique. *Arch. Pédiatrie* 13, 211–224 (2006).
143. Rosow, C. E., Moss, J., Philbin, D. M. & Savarese, J. J. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 56, 93–96 (1982).
144. Wells, S., Williamson, M. & Hooker, D. fentanyl-induced chest wall rigidity in a neonate: a case report. *Heart Lung J. Crit. Care* 23, 196–198 (1994).
145. Arnold, J. H., Truog, R. D., Scavone, J. M. & Fenton, T. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J. Pediatr.* 119, 639–643 (1991).
146. Wang, H.-Y., Friedman, E., Olmstead, M. C. & Burns, L. H. Ultra-low-dose naloxone suppresses opioid tolerance, dependence and associated changes in mu opioid receptor-G protein coupling and Gbetagamma signaling. *Neuroscience* 135, 247–261 (2005).
147. Hudak, M. L., Tan, R. C., COMMITTEE ON DRUGS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN & American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 129, e540–560 (2012).
148. Anand, K. J. S. et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 125, e1208–1225 (2010).
149. Cramton, R. E. M. & Gruchala, N. E. Babies breaking bad: neonatal and iatrogenic withdrawal syndromes. *Curr. Opin. Pediatr.* 25, 532–542 (2013).
150. Inturrisi, C. E. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin. J. Pain* 18, S3–13 (2002).

151. Chay, P. C., Duffy, B. J. & Walker, J. S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin. Pharmacol. Ther.* 51, 334–342 (1992).
152. Farrington, E. A., McGuinness, G. A., Johnson, G. F., Erenberg, A. & Leff, R. D. Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants. *Am. J. Perinatol.* 10, 84–87 (1993).
153. Saarenmaa, E., Neuvonen, P. J., Rosenberg, P. & Fellman, V. morphine clearance and effects in newborn infants in relation to gestational age. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68, 160–166 (2000).
154. Scott, C. S. et al. morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J. Pediatr.* 135, 423–429 (1999).
155. Bouwmeester, N. J., Anderson, B. J., Tibboel, D. & Holford, N. H. G. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *Br. J. Anaesth.* 92, 208–217 (2004).
156. Osborne, R. et al. The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 34, 130–138 (1992).
157. Smith, M. T., Watt, J. A. & Cramond, T. morphine-3-glucuronide--a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci.* 47, 579–585 (1990).
158. Saarenmaa, E., Huttunen, P., Leppälüoto, J., Meretoja, O. & Fellman, V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial. *J. Pediatr.* 134, 144–150 (1999).
159. Bhat, R., Abu-Harb, M., Chari, G. & Gulati, A. morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. *J. Pediatr.* 120, 795–799 (1992).
160. Olkkola, K. T., Hamunen, K. & Maunuksela, E. L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin. Pharmacokinet.* 28, 385–404 (1995).
161. Lynn, A., Nespeca, M. K., Bratton, S. L., Strauss, S. G. & Shen, D. D. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth. Analg.* 86, 958–963 (1998).
162. Bhat, R. et al. Pharmacokinetics of a single dose of morphine in preterm infants during the first week of life. *J. Pediatr.* 117, 477–481 (1990).
163. Wang, C. et al. Developmental changes in morphine clearance across the entire paediatric age range are best described by a bodyweight-dependent exponent model. *Clin. Drug Investig.* 33, 523–534 (2013).
164. Dyke, M. P., Kohan, R. & Evans, S. morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J. Paediatr. Child Health* 31, 176–179 (1995).
165. Hall, R. W. et al. morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 115, 1351–1359 (2005).
166. Menon, G. et al. morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 93, F362–367 (2008).
167. Black, A. M., Pandya, S., Clark, D., Armstrong, E. A. & Yager, J. Y. Effect of caffeine and morphine on the developing pre-mature brain. *Brain Res.* 1219, 136–142 (2008).
168. MacGregor, R., Evans, D., Sugden, D., Gausson, T. & Levene, M. Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 79, F40–43 (1998).
169. El Sayed, M. F., Taddio, A., Fallah, S., De Silva, N. & Moore, A. M. Safety profile of morphine following surgery in neonates. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* 27, 444–447 (2007).
170. Bouwmeester, N. J. et al. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Med.* 29, 2009–2015 (2003).

171. Van Dijk, M. et al. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 98, 305–313 (2002).
172. Rouss, K., Gerber, A., Albisetti, M., Hug, M. & Bernet, V. Long-term subcutaneous morphine administration after surgery in newborns. *J. Perinat. Med.* 35, 79–81 (2007).
173. Lynn, A. M., Nespeca, M. K., Bratton, S. L. & Shen, D. D. Intravenous morphine in postoperative infants: intermittent bolus dosing versus targeted continuous infusions. *Pain* 88, 89–95 (2000).
174. Taddio, A. et al. Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in [corrected] neonates undergoing central line placement. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 295, 793–800 (2006).
175. Carbajal, R. et al. morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics* 115, 1494–1500 (2005).
176. Anand, K. J. S. et al. morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Br. J. Anaesth.* 101, 680–689 (2008).
177. Franck, L. S. et al. Plasma norepinephrine levels, vagal tone index, and flexor reflex threshold in premature neonates receiving intravenous morphine during the postoperative period: a pilot study. *Clin. J. Pain* 16, 95–104 (2000).
178. Angeles, D. M. et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr. Res.* 57, 873–878 (2005).
179. Sargeant, T. J., Miller, J. H. & Day, D. J. Opioidergic regulation of astroglial/neuronal proliferation: where are we now? *J. Neurochem.* 107, 883–897 (2008).
180. Chen, Y. L., Law, P. Y. & Loh, H. H. The other side of the opioid story: modulation of cell growth and survival signaling. *Curr. Med. Chem.* 15, 772–778 (2008).
181. Hammer, R. P., Ricalde, A. A. & Seatriz, J. V. Effects of opiates on brain development. *Neurotoxicology* 10, 475–483 (1989).
182. Seatriz, J. V. & Hammer, R. P. Effects of opiates on neuronal development in the rat cerebral cortex. *Brain Res. Bull.* 30, 523–527 (1993).
183. Zagon, I. S. & McLaughlin, P. J. morphine and brain growth retardation in the rat. *Pharmacology* 15, 276–282 (1977).
184. Schrott, L. M., Franklin, L. 'Tonya M. & Serrano, P. A. Prenatal opiate exposure impairs radial arm maze performance and reduces levels of BDNF precursor following training. *Brain Res.* 1198, 132–140 (2008).
185. Handelmann, G. E. & Dow-Edwards, D. Modulation of brain development by morphine: effects on central motor systems and behavior. *Peptides* 6 Suppl 2, 29–34 (1985).
186. McPherson, R. J. et al. A new model of neonatal stress which produces lasting neurobehavioral effects in adult rats. *Neonatology* 92, 33–41 (2007).
187. Rao, R. et al. Neurobehavior of preterm infants at 36 weeks postconception as a function of morphine analgesia. *Am. J. Perinatol.* 24, 511–517 (2007).
188. Ferguson, S. A., Ward, W. L., Paule, M. G., Hall, R. W. & Anand, K. J. S. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol. Teratol.* 34, 47–55 (2012).
189. De Graaf, J. et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain* 152, 1391–1397 (2011).
190. De Graaf, J. et al. Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain* 154, 449–458 (2013).
191. Anand, K. J. S. analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support , results from the NOPAIN trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 153, 331–338 (1999).

192. Tibboel, D., Anand, K. J. S. & van den Anker, J. N. The pharmacological treatment of neonatal pain. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 10, 195–205 (2005).
193. Hickey, P. R., Hansen, D. D., Wessel, D. L., Lang, P. & Jonas, R. A. Pulmonary and systemic hemodynamic responses to fentanyl in infants. *Anesth. Analg.* 64, 483–486 (1985).
194. Jacqz-Aigrain, E. & Burtin, P. Clinical pharmacokinetics of sedatives in neonates. *Clin. Pharmacokinet.* 31, 423–443 (1996).
195. Koehntop, D. E., Rodman, J. H., Brundage, D. M., Hegland, M. G. & Buckley, J. J. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth. Analg.* 65, 227–232 (1986).
196. Gauntlett, I. S. et al. Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs: effects of age. *Anesthesiology* 69, 683–687 (1988).
197. Saarenmaa, E., Neuvonen, P. J. & Fellman, V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *J. Pediatr.* 136, 767–770 (2000).
198. Franck, L. S., Vilardi, J., Durand, D. & Powers, R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am. J. Crit. Care Off. Publ. Am. Assoc. Crit.-Care Nurses* 7, 364–369 (1998).
199. Orsini, A. J., Leef, K. H., Costarino, A., Dettorre, M. D. & Stefano, J. L. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 129, 140–145 (1996).
200. Guinsburg, R. et al. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J. Pediatr.* 132, 954–959 (1998).
201. Lago, P., Benini, F., Agosto, C. & Zacchello, F. Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 79, F194–197 (1998).
202. Ancora, G. et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J. Pediatr.* 163, 645–651.e1 (2013).
203. Roberts, K. D., Leone, T. A., Edwards, W. H., Rich, W. D. & Finer, N. N. Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium. *Pediatrics* 118, 1583–1591 (2006).
204. Pokela, M. L. & Koivisto, M. Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 83, 151–156 (1994).
205. Ionides, S. P., Weiss, M. G., Angelopoulos, M., Myers, T. F. & Handa, R. J. Plasma beta-endorphin concentrations and analgesia-muscle relaxation in the newborn infant supported by mechanical ventilation. *J. Pediatr.* 125, 113–116 (1994).
206. Alencar, A. J. C. et al. Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 97, F24–F29 (2012).
207. Yaster, M. & Nichols, D. G. Pain management in the critically ill child. *Indian J. Pediatr.* 68, 749–769 (2001).
208. Schmidt, B. et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin. Pädiatr.* 222, 62–66 (2010).
209. Seguin, J. H., Erenberg, A. & Leff, R. D. Safety and efficacy of sufentanil therapy in the ventilated infant. *Neonatal Netw. NN* 13, 37–40 (1994).
210. Nguyen The Tich, S., Vecchierini, M.-F., Debillon, T. & Péréon, Y. Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates. *Pediatrics* 111, 123–128 (2003).
211. Marlow, N., Weindling, A. M., Van Peer, A. & Heykants, J. alfentanil pharmacokinetics in preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 65, 349–351 (1990).
212. Wilson, A. S. et al. fentanyl and alfentanil plasma protein binding in preterm and term neonates. *Anesth. Analg.* 84, 315–318 (1997).

213. Saarenmaa, E., Huttunen, P., Leppäluoto, J. & Fellman, V. alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 75, F103–107 (1996).
214. Pereira e Silva, Y. et al. morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 92, F293–294 (2007).
215. Berde, C. B. et al. Anesthesia and analgesia during and after surgery in neonates. *Clin. Ther.* 27, 900–921 (2005).
216. Norman, E., Wikström, S., Rosén, I., Fellman, V. & Hellström-Westas, L. Premedication for intubation with morphine causes prolonged depression of electrocortical background activity in preterm infants. *Pediatr. Res.* 73, 87–94 (2013).
217. Lago, P., Tiozzo, C., Boccuzzo, G., Allegro, A. & Zacchello, F. remifentanil for percutaneous intravenous central catheter placement in preterm infant: a randomized controlled trial. *Paediatr. Anaesth.* 18, 736–744 (2008).
218. Allegaert, K. The clinical pharmacology of short acting analgo-sedatives in neonates. *Curr. Clin. Pharmacol.* 6, 222–226 (2011).
219. Welzing, L. et al. remifentanil/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 38, 1017–1024 (2012).
220. Sammartino, M. et al. Experience of remifentanil in extremely low-birth-weight babies undergoing laparotomy. *Pediatr. Neonatol.* 52, 176–179 (2011).
221. Liu, J. G. & Anand, K. J. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 38, 1–19 (2001).
222. Chana, S. K. & Anand, K. J. Can we use methadone for analgesia in neonates? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 85, F79–81 (2001).
223. Nicolle, E., Devillier, P., Delanoy, B., Durand, C. & Bessard, G. Therapeutic monitoring of nalbuphine: transplacental transfer and estimated pharmacokinetics in the neonate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49, 485–489 (1996).
224. Habre, W. & McLeod, B. Analgesic and respiratory effect of nalbuphine and pethidine for adenotonsillectomy in children with obstructive sleep disorder. *Anaesthesia* 52, 1101–1106 (1997).
225. François, C., Gouyon, J. B., Tenenbaum, D. & Sgro, C. [Neonatal effects of nalbuphine administered during labor]. *Arch. Fr. Pédiatrie* 47, 764 (1990).
226. Howard, R. F. et al. Nurse-controlled analgesia (NCA) following major surgery in 10,000 patients in a children's hospital. *Paediatr. Anaesth.* 20, 126–134 (2010).
227. Czarnecki, M. L. et al. Is there an alternative to continuous opioid infusion for neonatal pain control? A preliminary report of parent/nurse-controlled analgesia in the neonatal intensive care unit. *Paediatr. Anaesth.* 24, 377–385 (2014).
228. Morton, N. S. & Errera, A. APA national audit of pediatric opioid infusions. *Paediatr. Anaesth.* 20, 119–125 (2010).
229. Walker, S. M. Neonatal pain. *Pediatr. Anesth.* 24, 39–48 (2014).
230. Tashiro, C. et al. Respiratory outcome in extremely premature infants following ketamine anaesthesia. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* 38, 287–291 (1991).
231. Louon, A., Lithander, J., Reddy, V. G. & Gupta, A. Sedation with nasal ketamine and midazolam for cryotherapy in retinopathy of prematurity. *Br. J. Ophthalmol.* 77, 529–530 (1993).
232. Anand, K. J. S. et al. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin. Ther.* 27, 844–876 (2005).
233. Hall, R. W. & Shbarou, R. M. Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU. *Clin. Perinatol.* 36, 215–226, vii (2009).

234. Bétrémieux, P. et al. Doppler ultrasound assessment of the effects of ketamine on neonatal cerebral circulation. *Dev. Pharmacol. Ther.* 20, 9–13 (1993).
235. Young, C. et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol.* 146, 189–197 (2005).
236. Olney, J. W., Young, C., Wozniak, D. F., Ikonomidou, C. & Jevtovic-Todorovic, V. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology* 101, 273–275 (2004).
237. Scallet, A. C. et al. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 81, 364–370 (2004).
238. Rappaport, B., Mellon, R. D., Simone, A. & Woodcock, J. Defining safe use of anesthesia in children. *N. Engl. J. Med.* 364, 1387–1390 (2011).
239. Anand, K. J. S. & Soriano, S. G. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology* 101, 527–530 (2004).
240. Soriano, S. G., Anand, K. J. S., Rovnaghi, C. R. & Hickey, P. R. Of mice and men: should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates? *Anesthesiology* 102, 866–868; author reply 868–869 (2005).
241. Anand, K. J. S. et al. kétamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr. Res.* 62, 283–290 (2007).
242. Rovnaghi, C. R., Garg, S., Hall, R. W., Bhutta, A. T. & Anand, K. J. kétamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats: a factorial randomized trial examining long-term effects. *Behav. Brain Funct. BBF* 4, 35 (2008).
243. Virtanen, R., Savola, J. M., Saano, V. & Nyman, L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* 150, 9–14 (1988).
244. Mason, K. P. & Lerman, J. Review article: dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth. Analg.* 113, 1129–1142 (2011).
245. O'Mara, K. et al. Successful use of dexmedetomidine for sedation in a 24-week gestational age neonate. *Ann. Pharmacother.* 43, 1707–1713 (2009).
246. O'Mara, K. et al. dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 17, 252–262 (2012).
247. Shehabi, Y. et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 111, 1075–1084 (2009).
248. Pandharipande, P. P. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 298, 2644–2653 (2007).
249. Riker, R. R. et al. dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 301, 489–499 (2009).
250. Hoy, S. M. & Keating, G. M. dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs* 71, 1481–1501 (2011).
251. Yang, C.-L., Tsai, P.-S. & Huang, C.-J. Effects of dexmedetomidine on regulating pulmonary inflammation in a rat model of ventilator-induced lung injury. *Acta Anaesthesiol. Taiwanica Off. J. Taiwan Soc. Anesthesiol.* 46, 151–159 (2008).
252. Tasdogan, M., Memis, D., Sut, N. & Yuksel, M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J. Clin. Anesth.* 21, 394–400 (2009).

253. Härtel, C. et al. Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 48, 464–470 (2009).
254. Nishina, K. et al. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 88, 452–458 (1999).
255. Nishina, K. et al. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 86, 159–165 (1998).
256. Sanders, R. D., Hussell, T. & Maze, M. Sedation & immunomodulation. *Crit. Care Clin.* 25, 551–570, ix (2009).
257. Venn, R. M. et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 54, 1136–1142 (1999).
258. Petroz, G. C. et al. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology* 105, 1098–1110 (2006).
259. Ma, D. et al. dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur. J. Pharmacol.* 502, 87–97 (2004).
260. Sanders, R. D. et al. dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 54, 710–716 (2010).
261. Sanders, R. D. et al. dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 110, 1077–1085 (2009).
262. Potts, A. L. et al. dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care--a pooled analysis. *Paediatr. Anaesth.* 19, 1119–1129 (2009).
263. Jacqz-Aigrain, E., Daoud, P., Burtin, P., Maherzi, S. & Beaufils, F. Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 42, 329–332 (1992).
264. Burtin, P. et al. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin. Pharmacol. Ther.* 56, 615–625 (1994).
265. Lee, T. C. et al. Population pharmacokinetic modeling in very premature infants receiving midazolam during mechanical ventilation: midazolam neonatal pharmacokinetics. *Anesthesiology* 90, 451–457 (1999).
266. Jacqz-Aigrain, E., Wood, C. & Robieux, I. Pharmacokinetics of midazolam in critically ill neonates. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 39, 191–192 (1990).
267. Pacifici, G. M. Clinical pharmacology of midazolam in neonates and children: effect of disease-a review. *Int. J. Pediatr.* 2014, 309342 (2014).
268. De Wildt, S. N., Kearns, G. L., Sie, S. D., Hop, W. C. & van den Anker, J. N. Pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in preterm infants. *Clin. Drug Investig.* 23, 27–38 (2003).
269. Treluyer, J.-M. et al. Minimum effective dose of midazolam for sedation of mechanically ventilated neonates. *J. Clin. Pharm. Ther.* 30, 479–485 (2005).
270. Jacqz-Aigrain, E. placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 344, 646–50
271. Arya, V. & Ramji, S. midazolam sedation in mechanically ventilated newborns: a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr.* 38, 967–972 (2001).
272. Harte, G. J., Gray, P. H., Lee, T. C., Steer, P. A. & Charles, B. G. Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J. Paediatr. Child Health* 33, 335–338 (1997).
273. Van Straaten, H. L., Rademaker, C. M. & de Vries, L. S. Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev. Pharmacol. Ther.* 19, 191–195 (1992).
274. Van Alfen-van der Velden, A. a. E. M. et al. Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol. Neonate* 90, 197–202 (2006).

275. Aranda, J. V. et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin. Ther.* 27, 877–899 (2005).
276. Attardi, D. M., Paul, D. A., Tuttle, D. J. & Greenspan, J. S. Premedication for intubation in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 83, F161 (2000).
277. Ng, E., Taddio, A. & Ohlsson, A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD002052 (2012).
278. Stefovaska, V. G. et al. Sedative and anticonvulsant drugs suppress postnatal neurogenesis. *Ann. Neurol.* 64, 434–445 (2008).
279. Kellogg, C., Tervo, D., Ison, J., Parisi, T. & Miller, R. K. Prenatal exposure to diazepam alters behavioral development in rats. *Science* 207, 205–207 (1980).
280. Kellogg, C. K., Simmons, R. D., Miller, R. K. & Ison, J. R. Prenatal diazepam exposure in rats: long-lasting functional changes in the offspring. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 7, 483–488 (1985).
281. Shehab, N., Lewis, C. L., Streetman, D. D. & Donn, S. M. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 10, 256–259 (2009).
282. Benini, F., Farina, M., Capretta, A., Messeri, A. & Cogo, P. Sedoanalgesia in paediatric intensive care: a survey of 19 Italian units. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 99, 758–762 (2010).
283. De Wildt, S. N. et al. Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53, 390–392 (2002).
284. Disma, N. et al. propofol sedation with fentanyl or midazolam during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Eur. J. Anaesthesiol.* 22, 848–852 (2005).
285. Rigby-Jones, A. E. et al. Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants, and children in an intensive care unit. *Anesthesiology* 97, 1393–1400 (2002).
286. Jenkins, I. A., Playfor, S. D., Bevan, C., Davies, G. & Wolf, A. R. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr. Anaesth.* 17, 675–683 (2007).
287. Vardi, A., Salem, Y., Padeh, S., Paret, G. & Barzilay, Z. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical care. *Crit. Care Med.* 30, 1231–1236 (2002).
288. Hertzog, J. H., Campbell, J. K., Dalton, H. J. & Hauser, G. J. propofol anesthesia for invasive procedures in ambulatory and hospitalized children: experience in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 103, E30 (1999).
289. Parke, T. J. et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 305, 613–616 (1992).
290. Ghanta, S. et al. propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 119, e1248–1255 (2007).
291. Allegaert, K. et al. Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br. J. Anaesth.* 99, 864–870 (2007).
292. Vanderhaegen, J., Naulaers, G., Van Huffel, S., Vanhole, C. & Allegaert, K. Cerebral and systemic hemodynamic effects of intravenous bolus administration of propofol in neonates. *Neonatology* 98, 57–63 (2010).
293. Hall, R. W. Anesthesia and Analgesia in the NICU. *Clin. Perinatol.* 39, 239–254 (2012).
294. Mayers, D. J., Hindmarsh, K. W., Gorecki, D. K. & Sankaran, K. Sedative/hypnotic effects of chloral hydrate in the neonate: trichloroethanol or parent drug? *Dev. Pharmacol. Ther.* 19, 141–146 (1992).
295. Litman, R. S., Soin, K. & Salam, A. chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. *Anesth. Analg.* 110, 739–746 (2010).

296. Autret, E. et al. Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol chlorhydrate. *Dev. Pharmacol. Ther.* 20, 129–134 (1993).
297. Ceelie, I. et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 309, 149–154 (2013).
298. Stevens, B., Gibbins, S. & Franck, L. S. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatr. Clin. North Am.* 47, 633–650 (2000).
299. Van Lingen, R. A. et al. Effects of rectally administered paracetamol on infants delivered by vacuum extraction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 94, 73–78 (2001).
300. Shah, V., Taddio, A. & Ohlsson, A. Randomised controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 79, F209–211 (1998).
301. Howard, C. R., Howard, F. M. & Weitzman, M. L. Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: the effect on pain. *Pediatrics* 93, 641–646 (1994).
302. Anderson, B. J., van Lingen, R. A., Hansen, T. G., Lin, Y.-C. & Holford, N. H. G. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 96, 1336–1345 (2002).
303. Arana, A., Morton, N. S. & Hansen, T. G. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 45, 20–29 (2001).
304. Anderson, B. J., Woollard, G. A. & Holford, N. H. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50, 125–134 (2000).
305. Jensen, M. S. et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiol. Camb. Mass* 21, 779–785 (2010).
306. Kristensen, D. M. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 26, 235–244 (2011).
307. Kristensen, D. M. et al. Paracetamol (acetaminophen), aspirin (acetylsalicylic acid) and indomethacin are anti-androgenic in the rat foetal testis. *Int. J. Androl.* 35, 377–384 (2012).
308. Bhatt-Mehta, V. & Rosen, D. A. Management of acute pain in children. *Clin. Pharm.* 10, 667–685 (1991).
309. Taddio, A., Ohlsson, K. & Ohlsson, A. Lidocaine-prilocaine cream for analgesia during circumcision in newborn boys. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000496 (2000). doi:10.1002/14651858.CD000496
310. Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T. R., Stevens, B. & Koren, G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 101, E1 (1998).
311. Kaur, G., Gupta, P. & Kumar, A. A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 157, 1065–1070 (2003).
312. Biran, V. et al. Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. *Pediatrics* 128, e63–70 (2011).
313. Stephenson, T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59, 670–673 (2005).
314. Karwacki, Z., Niewiadomski, S., Rzaska, M. & Witkowska, M. The effect of bispectral index monitoring on anaesthetic requirements in target-controlled infusion for lumbar microdiscectomy. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 46, 284–288 (2014).
315. Connelly, M. A. et al. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Arch. Dis. Child.* (2014). doi:10.1136/archdischild-2014-306286
316. Rossi, M. et al. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: a randomized clinical trial during spine surgery. *J. Clin. Monit. Comput.* 26, 441–449 (2012).

317. Carbajal, R. Evaluation de la douleur chez le jeune enfant.
318. Albengres E. La pharmacovigilance I. Structure et activités du système français. Revue française des laboratoires. (2001).

Claire-Adela BENAHMED :

Antalgie et sédation du nouveau-né : revue de la littérature et étude observationnelle

Nbr f.34 ill.3 tab.47

Th. Méd : Lyon 2014 n° 229

Résumé :

L'existence de la douleur chez le nouveau-né est actuellement bien reconnue. La question de l'antalgie et de la sédation en néonatalogie est complexe. L'évaluation de la douleur est imparfaite. Les données actuelles sur l'efficacité et la sécurité des molécules antalgiques et sédatives chez le nouveau-né sont insuffisantes.

Ce travail a consisté en 2 parties :

- Une revue de la littérature internationale sur la douleur du nouveau-né, les molécules antalgiques et sédatives.
 - Une étude descriptive rétrospective dans un service de réanimation néonatale de niveau 3, ayant inclus 168 patients sur une période d'un an et demi, afin de décrire l'antalgie et la sédation médicamenteuse post-opératoire.
-

MOTS CLES : Douleur, nouveau-né, antalgie, sédation

JURY : Président : Monsieur le Professeur CLARIS

 Membres : Madame le Professeur DI-FILIPPO

 Monsieur le Professeur KASSAI

 Monsieur le Docteur PLAISANT

 Madame le Docteur NGUYEN

DATE DE SOUTENANCE : 27 Octobre 2014

Adresse de l'auteur : 10 rue Palais Grillet

69002 Lyon

Téléphone : 06 87 94 38 63

Email : adela1@hotmail.fr