

31^{es} Journées
Pédiadol
LA DOULEUR DE L'ENFANT
Quelles réponses ?

LIVRE DES COMMUNICATIONS

JOURNÉE PLÉNIÈRE

26 mars
2025

Sorbonne Université
Campus Pierre et Marie Curie
(Jussieu) - PARIS 5^e



Le nouveau-né : l'essentiel de l'actualité

Dr Elizabeth WALTER,

MD, PhD Pédiatre-néonatalogue,
CH Max Fourestier, Nanterre (92)

Introduction

La douleur du nouveau-né reste une réalité dans les services de médecine néonatale, unités de soins intensifs (USI) et maternité⁽¹⁾. Elle doit être systématiquement prévenue, évaluée et traitée. Les traitements reposent sur des moyens non pharmacologiques et/ou des moyens pharmacologiques. Dans tous les cas, la présence des parents et leur participation aux soins est requise, ou du moins à proposer. Un des gestes fréquemment réalisé en néonatalogie est la laryngoscopie avant l'accès aux voies aériennes supérieures (VAS). Des recommandations de sédation-analgésie ont été émises en janvier 2023 par la société française de néonatalogie (SFN)⁽²⁾.

Les nouveau-nés hospitalisés en USI reçoivent souvent une sédation-analgésie continue associant un opiacé et/ou du midazolam pour prévenir le stress et la douleur en cas de ventilation invasive, de chirurgie ou de complications de la prématurité comme une entérocolite ulcéro-nécrosante. Mais des questions récentes ont été soulevées sur les effets adverses de ces médicaments sur le cerveau en développement. De nouveaux médicaments comme la dexmédétomidine commencent à être utilisés en néonatalogie, sans pour autant avoir été évalués auparavant.

L'objectif de cette présentation est de faire une brève synthèse de l'actualité sur ces trois points.

1/ Recommandations de la SFN pour la sédation-analgésie avant accès aux VAS

Introduction

L'accès aux voies aériennes supérieures constitue un aspect essentiel de la prise en charge des nouveau-nés en soins critiques. La laryngoscopie est nécessaire lors de l'intubation trachéale et lors de l'administration de surfactant par méthode dite « moins invasive » (LISA pour less invasive surfactant administration ou MIST pour minimally invasive surfactant treatment). Les effets physiologiques d'une laryngoscopie vigile chez le nouveau-né sont connus depuis les années 80 et associent des variations brutales de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la saturation en oxygène et de la pression intracrânienne⁽³⁻⁵⁾.

La survenue de ces différents phénomènes peut faire craindre un rôle de l'intubation vigile dans la survenue d'hémorragie intra-ventriculaire chez le nouveau-né prématuré^(6, 7). Enfin, le caractère douloureux, stressant et inconfortable de la laryngoscopie vigile est consensuel chez les soignants de néonatalogie^(8, 9). Chez les sujets adultes, le passage d'une sonde d'intubation par le nez et l'expérience de la ventilation artificielle sans sédation sont sources d'une douleur et d'un stress intenses⁽¹⁰⁻¹²⁾. Plusieurs sociétés savantes ont donc recommandé le recours à une sédation et/ou analgésie et/ou anesthésie avant l'intubation néonatale, hors urgence vitale immédiate^(13, 14).

Néanmoins, les pratiques restent très hétérogènes et l'intubation vigile reste courante dans de nombreux services⁽¹⁵⁾. Dans les services de réanimation néonatale de la région parisienne, le taux d'intubation sans sédation et/ou analgésie spécifique a même augmenté entre les études EPIPAIN 1 et 2, passant de 44 % en 2005 à 53 % en 2011⁽¹⁶⁾. Les équipes de SMUR pédiatriques d'Île de France ont rapporté dans l'étude EPIPAIN 2 que le pourcentage de nouveau-nés recevant une prémédication comportant une sédation et/ou une analgésie avant d'être intubés de façon semi-urgente ou même urgente pour leur transfert était de 75 % en 2011⁽¹⁷⁾.

En salle de naissance, seuls 5 % des nouveau-nés prématurés de la cohorte EPIPAIN 2 recevaient une sédation-analgésie spécifique avant la réalisation d'une intubation trachéale⁽¹⁸⁾. Concernant les méthodes LISA ou MIST, les pratiques de sédation/analgésie préalables sont aussi très hétérogènes d'un pays ou d'un service à l'autre⁽¹⁹⁻²³⁾. Pourtant, ces techniques nécessitent la réalisation d'une laryngoscopie dont les effets néfastes ont été rappelés.

Enfin, l'utilisation du masque laryngé devient aujourd'hui une technique utilisable chez le nouveau-né, même si ses indications restent à préciser⁽²⁴⁾. L'inconfort et la douleur qui peuvent être provoqués par la mise en place de ce dispositif justifient également de proposer une sédation et/ou analgésie et/ou anesthésie.

Freins à la sédo-analgésie ou anesthésie

La raison la plus souvent évoquée pour justifier l'absence de sédo-analgésie avant un accès aux voies aériennes supérieures est la crainte que les molécules utilisées entraînent des effets secondaires immédiats et à long terme. Les effets dépresseurs respiratoires des morphiniques⁽²⁵⁾ et hypotenseurs des sédatifs^(26, 27) sont un des freins à leur utilisation. Ces effets immédiats, ajoutés aux possibles effets délétères propres de ces médicaments sur le cerveau en développement (neuro-apoptose, neurotoxicité), peuvent aussi expliquer les réticences^(6, 28). Cependant, ces arguments sont à mettre en balance avec les effets néfastes immédiats et à long terme de la douleur et du stress liés à une intubation ou une laryngoscopie vigile^(6, 29-33).

Objectif

L'objectif de ce travail est de fournir des conseils de bonne pratique fondés sur des preuves issues des publications médicales.

Méthode

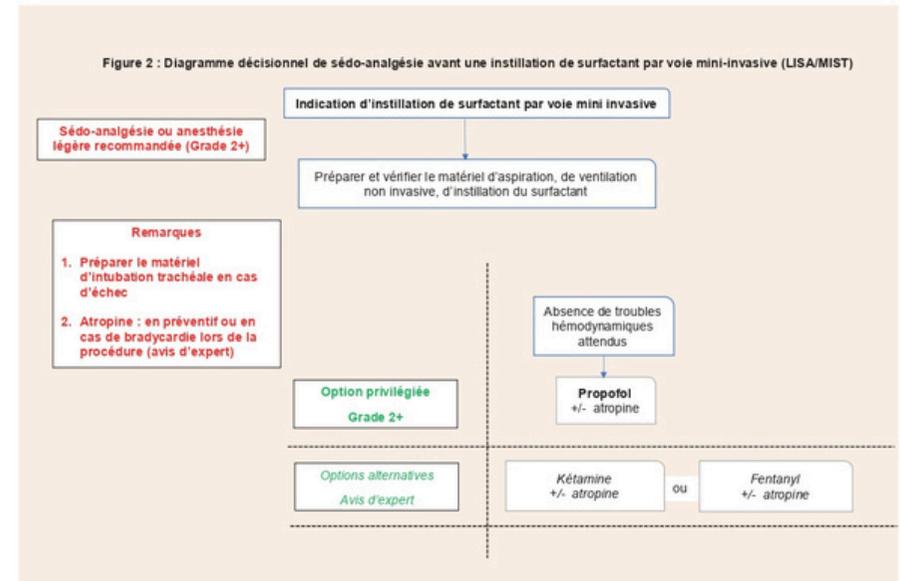
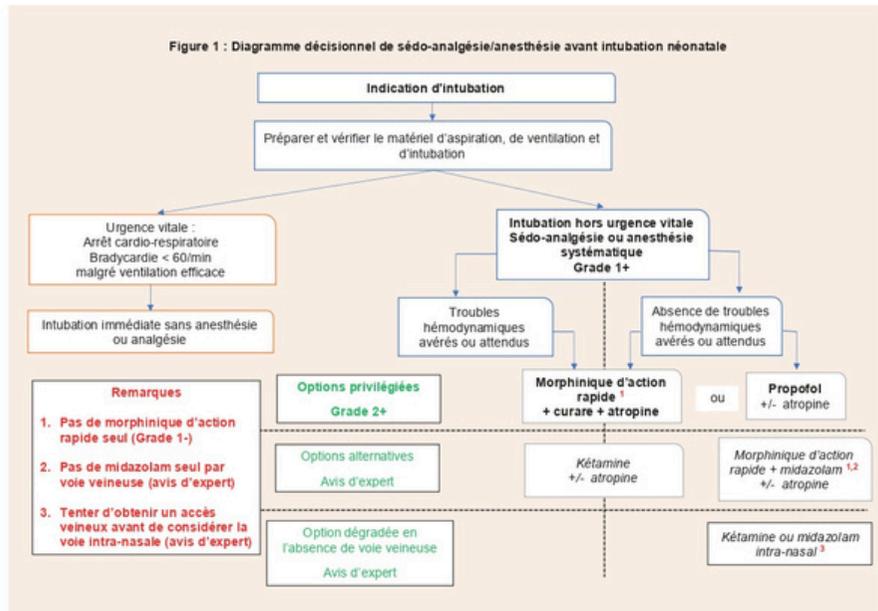
Ces conseils de bonne pratique sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la Société Française de Néonatalogie (SFN). L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, le groupe de travail a défini les questions à traiter avec les coordonnateurs. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (*Patients Intervention Comparaison Outcome*) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature et la formulation des conseils de bonne pratique ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*)⁽³⁴⁾. Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude (élevée, modérée, faible ou très faible). Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études et du caractère direct ou non des preuves. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler un conseil de bonne pratique « fort » (« il faut faire, ne pas faire... », GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'émission d'un conseil de bonne pratique « optionnel » (« il faut probablement faire ou probablement ne pas faire... », GRADE 2+ ou 2-). Lorsque la littérature était inexistante ou insuffisante, la question pouvait faire l'objet d'un conseil sous la forme d'un avis d'expert (« les experts proposent... »). Les propositions de conseils de bonne pratique étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque conseil de bonne pratique était alors évalué par chacun des experts et soumis à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider un conseil de bonne pratique sur un critère, au moins 50 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'un conseil de bonne pratique soit fort, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les conseils de bonne pratique étaient reformulés et, de nouveau, soumis à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Enfin, seuls les avis d'experts ayant obtenu un accord fort pouvaient être retenus.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 15 conseils de bonne pratique. Parmi les 15 conseils de bonne pratique formalisés, 2 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et 4 un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour 9 conseils de bonne pratique, la méthode GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à un avis d'experts. Après 1 tour de cotation et des amendements, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations.

- ➔ **En dehors d'une urgence vitale immédiate, il faut réaliser une sédation-analgésie avant une laryngoscopie pour une intubation trachéale (GRADE 1+).**
- ➔ **Pour le LISA, il faut probablement administrer une sédation-analgésie ou une anesthésie légère avant instillation intra-trachéale de surfactant par cathéter fin en VNI chez les nouveau-nés (GRADE 2+).**

Les médicaments proposés sont présentés dans les figures 1 et 2.



2/ Y-a-t-il des conséquences neurodéveloppementales à une exposition continue aux opiacés et/ou au midazolam chez le nouveau-né prématuré ?

Les données épidémiologiques sur le développement neurologique à l'âge préscolaire d'enfants nés grands prématurés, selon la durée d'une exposition néonatale aux opioïdes avec/sans midazolam, sont limitées. Or, de plus en plus de données montrent que les opiacés et le midazolam ont des effets toxiques sur le cerveau en développement, avec une toxicité additive, en particulier en cas d'exposition prolongée ou de doses cumulées élevées (35-40).

Méthode

Nous avons analysé des données de la cohorte prospective nationale française EPIPAGE-2 (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels, 2011). Les enfants inclus étaient les enfants nés grands prématurés (entre 24 et 31 semaines d'aménorrhée) et survivants à cinq ans. Ces enfants avaient pu être traités durant leur séjour en USI. L'exposition aux opioïdes avec/sans midazolam était classée comme absente, ≤ 7 ou > 7 jours. Six comorbidités sévères de la prématurité étaient définies : hémorragie intra-ventriculaire (HIV) de grade 3 ou 4, leucomalacie périventriculaire, entérocolite ulcéro-nécrosante de stade 2 de Bell ou plus, rétinopathie de stade 3 ou plus, bronchodysplasie pulmonaire sévère et sepsis tardif.

Cinq domaines du neurodéveloppement étaient explorés à 5 ans : le domaine moteur avec la recherche de paralysie cérébrale, le domaine cognitif avec la mesure du quotient intellectuel global (QI), les troubles de la coordination motrice (score MABC-2), le dépistage de troubles du comportement avec le questionnaire SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire) rempli par les parents, et les troubles neurosensoriels par un dépistage visuel et auditif.

Le critère de jugement principal était la présence de troubles neurodéveloppementaux modérés ou sévères (TNS). Les pourcentages étaient pondérés pour tenir compte de la méthodologie de l'étude. Les analyses étaient réalisées à l'aide d'équations d'estimation généralisées et ajustées en fonction des facteurs de confusion périnataux.

Résultats

Parmi les 3117 survivants, 1165 (35,9 %) étaient exposés (762/1165 (68,0 %) ≤ 7 jours, 403/1165 (32,0 %) > 7 jours). Parmi eux, 49,5 % recevaient des opioïdes uniquement, 41,4 % des opioïdes et du midazolam, et 9,1 % du midazolam uniquement. Les extrêmes prématurés (nés entre 24 et 27 SA) étaient majoritairement exposés (Figure 3). Les enfants exposés étaient aussi ceux qui présentaient le plus de comorbidités sévères.

Un TNS a été observé chez 17,8 %, 18,9 % et 31,7 % des patients non exposés, exposés ≤ 7 jours et exposés > 7 jours, respectivement. Après ajustement sur les facteurs de confusion principaux, seule l'exposition > 7 jours était associée à des taux accrus de TNS (odds ratio ajusté 2,07 ; IC à 95 % 1,32-3,26). Le quotient intellectuel était significativement plus bas en cas d'exposition de plus de 7 jours, les autres domaines n'étant pas atteints. Après ajustement supplémentaire sur les morbidités néonatales sévères, aucune association significative n'était trouvée entre la durée d'exposition et la survenue d'un TNS.

Interprétation

L'exposition aux opioïdes avec/sans midazolam > 7 jours pourrait être associée à une prévalence plus élevée de TNS à cinq ans chez les enfants nés très prématurément, mais les morbidités néonatales sévères sont un modulateur majeur de cette association. En cas d'exposition prolongée, a fortiori en cas de survenue d'une complication majeure de la prématurité, un suivi attentif de l'enfant sur le long terme devrait être mis en place.

Conclusion

La douleur et le stress doivent être prévenus et traités en toute circonstance, quel que soit l'âge du patient. Mais chez l'enfant, et en particulier le nouveau-né dont le cerveau est en plein développement, les moyens pharmacologiques doivent être utilisés à bon escient, avec la posologie minimale efficace, les doses minimales efficaces et avec un monitoring régulier de la douleur et de la profondeur de sédation. Des soins individualisés doivent être pratiqués et des moyens non pharmacologiques, en particulier la présence des parents et le peau-à-peau doivent être encouragés, favorisés et utilisés dès que possible. Tout ceci visant à limiter l'impact à long terme sur le neurodéveloppement d'une exposition prolongée aux antalgiques et aux sédatifs puissants.

Les doses et/ou les durées cumulées des opiacés, sédatifs et anesthésiques pourraient être tracées dans les dossiers et le compte-rendu d'hospitalisation des patients.

D'autres molécules, dont la neurotoxicité serait moindre, et avec un pouvoir antalgique et/ou sédatif, sont donc à explorer. La dexmédétomidine fait partie des médicaments cibles.

3/ Une nouvelle molécule antalgique et sédatif ? La dexmédétomidine

Mécanisme d'action

La dexmédétomidine (Dexdor®) est un agoniste des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques, apparenté à la clonidine (Catapressan®), avec une affinité de l'ordre de huit fois

plus élevée pour les récepteurs α_2 (1620:1 contre 220:1), plus particulièrement pour la sous-unité 2A, lui conférant un pouvoir sédatif supérieur à la clonidine. Cette sélectivité est observée lors de perfusions lentes à modérées. Ces récepteurs sont situés dans les vaisseaux sanguins mais également dans le système nerveux périphérique et central.

Leur stimulation au niveau des vaisseaux sanguins entraîne une vasoconstriction ainsi qu'une inhibition de la sécrétion de la libération de noradrénaline. Dans le système nerveux central, leur activation modifie la balance neurovégétative au profit du tonus parasympathique, avec une réduction du tonus sympathique et de la libération de catécholamines. Au niveau du locus coeruleus et du pont, les agonistes des récepteurs α_2 adrénergiques pré-synaptiques ont un effet anxiolytique en diminuant la neurotransmission adrénergique du locus coeruleus, et notamment en diminuant la sécrétion de noradrénaline par les neurones pré-synaptiques, diminuant ainsi l'effet excitateur sur le système nerveux central. Dans la corne dorsale médullaire, leur activation permet un contrôle de la douleur par le gate control médullaire, en diminuant la sécrétion de substance P et en stimulant la sécrétion d'endorphines par les interneurons ⁽⁴¹⁾.

Les effets au niveau du locus coeruleus sont connus depuis plusieurs années, avec l'utilisation de la clonidine lors des syndromes de sevrage aux opiacés : les opioïdes entraînent une inhibition des neurones du locus coeruleus. A leur arrêt, l'activité du locus coeruleus augmente brutalement avec la levée d'inhibition, suivie de l'apparition des symptômes de sevrage. Les agonistes des récepteurs α_2 adrénergiques comme la clonidine réduisent les symptômes de sevrage en diminuant la neurotransmission adrénergique du locus coeruleus.

Le mécanisme d'action de la dexmédétomidine est intéressant notamment par le fait qu'il ne fait pas intervenir la voie GABA. Elle n'a pas d'effet sur la commande respiratoire. La sédation induite par la dexmédétomidine s'apparente aux phases de sommeil profond : les enregistrements de l'électroencéphalogramme (EEG) sous dexmédétomidine ressemblent aux tracés de sommeil naturel dans les phases de mouvement oculaire lent (stade 2). La dexmédétomidine n'interfère pas dans l'interprétation de l'EEG ⁽⁴¹⁾.

Profil pharmacocinétique et pharmacodynamique

Le métabolisme de la dexmédétomidine est principalement hépatique, son excrétion est essentiellement urinaire (95 %) et biliaire (4 %). La demi-vie d'élimination de la dexmédétomidine est de 2h chez l'adulte, plus courte chez l'insuffisant rénal (113 min vs 136 min). La liaison protéique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire et chez l'insuffisant rénal, et peut justifier d'une réduction de dose dans certaines situations ⁽⁴¹⁾.

Deux études pédiatriques ont montré des profils pharmacocinétiques similaires chez l'enfant. Concernant la population d'enfants nouveau-nés prématurés, une étude de phase III a été menée en 2014 par Chrysostomou et al retrouvant une demi-vie moyenne de 7,6 heures pour les enfants nés avant 36 SA et de 3,2 heures pour les enfants nés après 36 SA, avec une clairance rénale trois fois plus rapide pour ces derniers (0,9 L/h/kg contre 0,3 L/h/kg), pour des perfusions continues de 6 à 24 heures ⁽⁴²⁾.

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

Tolérance, sécurité

Les effets adverses sont surtout hémodynamiques, médiés par l'activité sympatholytique, avec une hypotension, d'autant plus en cas d'hypovolémie, et des épisodes de bradycardie. Ces effets sont résolutifs après réduction de la dose de perfusion continue ou son interruption ⁽⁴¹⁾.

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

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

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

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

Néanmoins ces effets hémodynamiques décrits chez l'adulte sont peu marqués chez l'enfant et le nourrisson.

La plupart des études montrent que des épisodes de bradycardies ou d'hypotension sont rapportés pour des doses standard, mais qu'elles sont spontanément résolutes, sans qu'aucune intervention pharmacologique ne soit nécessaire. Une étude réalisée par Lam et al chez 50 nourrissons et nouveau-nés porteurs d'une cardiopathie congénitale recevant une perfusion continue de dexmédétomidine en unité de soins continus, était en faveur de la sécurité de cette molécule sur le plan hémodynamique⁽⁴³⁾. La médiane de durée de perfusion était de 72 heures, chez des patients pour la plupart intubés (86 %). Tous les patients sont restés stables sur le plan hémodynamique durant la perfusion de dexmédétomidine (pas de recours aux inotropes ou de nécessité de remplissage vasculaire). La fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne augmentaient de façon non significative durant la première heure de perfusion. Une diminution significative de la fréquence cardiaque était relevée notamment après 6h de perfusion (143 en moyenne avant perfusion contre 124 à H6). De la même manière, la pression artérielle moyenne diminuait après 6h de perfusion, de façon significativement plus importante chez les nouveau-nés par rapport aux nourrissons. Les NIRS cérébrales restaient stables durant toute la durée de perfusion. Par ailleurs, aucun effet adverse sur le plan respiratoire n'a été décrit.

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

Dans la population prématurée, aucun effet secondaire grave n'avait été rapporté dans l'étude de Chrysostomou et al, seulement 7 % avait présenté des effets secondaires liés à la dexmédétomidine (hypotension, hypertension, agitation, acidose respiratoire modérée)⁽⁴²⁾.

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

Indications, efficacité

Les utilisations chez l'adulte sont multiples, en tant que co-anesthésique lors des anesthésies générales, en préopératoire ou en postopératoire en unité de soins continus, ou lors d'anesthésie pour craniotomie chez le patient vigile. Dans la population pédiatrique, les principales indications sont l'anesthésie procédurale, notamment pour imagerie médicale ou pose de voie centrale⁽⁴¹⁾.

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

D'autres études ont montré l'intérêt de l'utilisation de la dexmédétomidine dans le traitement des syndromes de sevrage aux morphiniques ou aux benzodiazépines.

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

Dans l'étude de Lam et al, l'utilisation de la dexmédétomidine s'accompagnait d'un recours moindre aux bolus de morphiniques et de benzodiazépines⁽⁴³⁾.

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

Conclusion

Au total, la dexmédétomidine est un médicament aux propriétés sédatives, analgésiques, anxiolytiques, conférées par son effet sympatholytique, et sans effet dépresseur respiratoire, ce qui rend son utilisation particulièrement intéressante dans les unités de soins intensifs chez des patients vigiles non intubés requérant des soins douloureux invasifs ou non invasifs. Des effets neuroprotecteurs et protecteurs myocardiques ont été montrés en postopératoire. Les études réalisées chez le nouveau-né prématuré vont dans le sens de l'efficacité et de la sécurité. Son spectre d'activité et surtout l'absence d'effet secondaire à type d'apnée ou de réduction de la motilité intestinale pourraient en faire un médicament de choix chez le nouveau-né prématuré ^(41, 44).

Deux essais contrôlés randomisés français devraient débuter en 2026 dans le cadre de protocoles hospitaliers de recherche clinique (PHRC) nationaux.

- L'étude DIVINEO (Dexmedetomidine for Invasive Ventilation In the NEOnate) :

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle, Dexmédétomidine contre placebo, chez le nouveau-né grand prématuré de moins de 32 SA en ventilation mécanique contrôlée.

L'hypothèse principale est que l'utilisation de la Dexmédétomidine chez les nouveau-nés prématurés ventilés pourrait réduire le besoin d'opioïdes, faciliter l'extubation et ainsi préserver le développement neurologique à long terme.

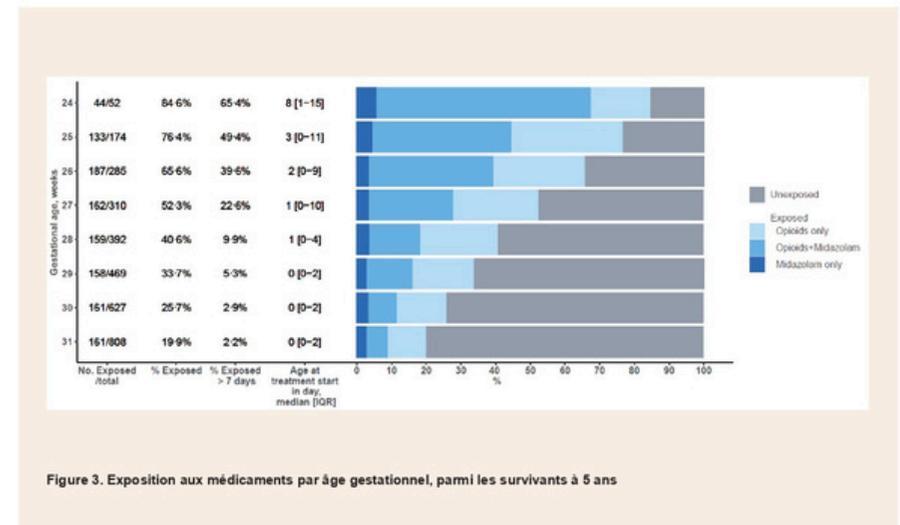
Critère de jugement principal : la dose cumulée d'opioïdes dans le groupe Dexmédétomidine et le groupe placebo.

- L'étude DEXPRE :

Etude prospective multicentrique en double aveugle comparant la Dexmédétomidine au midazolam chez des nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA en ventilation mécanique contrôlée.

Conclusion

La douleur du nouveau-né reste une réalité. Or, en particulier chez le grand prématuré, une douleur non ou mal traitée peut avoir des conséquences néfastes sur le neurodéveloppement. Une prise en charge globale est nécessaire, associant la présence des parents et des soins individualisés centrés sur le nouveau-né et sa famille, des moyens antalgiques non pharmacologiques et pharmacologiques plus ou moins puissants, parfois associés à des sédatifs. En cas de gestes invasifs douloureux comme une intubation trachéale, une sédation-analgésie spécifique est nécessaire. En cas de douleur et/ou de stress prolongé, notamment pendant une ventilation mécanique, une sédation-analgésie continue peut être mise en place. Mais des études récentes montrent qu'une exposition prolongée plus de 7 jours ou qu'une dose totale cumulée d'opioïdes et/ou de d'hypnotiques, peut aussi être associée à des effets délétères sur le neurodéveloppement. Une surveillance de la douleur et de la profondeur de sédation est nécessaire pour adapter les doses et la durée de traitement. De nouvelles molécules sont à l'étude pour proposer une épargne morphinique et sédative à ces enfants et ainsi favoriser le neurodéveloppement ultérieur.



Références

- Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008;300(1):60-70.
- Durmeyer X, Walter-Nicolet E, Chollat C, Chabernaud JL, Barois J, Chary Tardy AC, et al. Premedication before laryngoscopy in neonates: Evidence-based statement from the French society of neonatology (SFN). *Front Pediatr*. 2022;10:75184.
- Marshall TA, Deeder R, Pai S, Berkowitz GP, Austin TL. Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. *Crit Care Med*. 1984;12(6):501-3.
- Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr*. 1984;105(2):303-9.
- Raju TN, Vidyasagar D, Torres C, Grundy D, Bennett EJ. Intracranial pressure during intubation and anesthesia in infants. *J Pediatr*. 1980;96(5):860-2.
- Carbajal R, Eble B, Anand KJ. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Semin Perinatol*. 2007;31(5):309-17.
- Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, Finer N, Proudfoot JA, Boutin MA, et al. Intubation Attempts Increase the Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants-A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2016;177:108-13.
- Porter FL, Wolf CM, Gold J, Lotsoff D, Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*. 1997;100(4):626-32.
- Andersen RD, Greve-Isdahl M, Jylli L. The opinions of clinical staff regarding neonatal procedural pain in two Norwegian neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*. 2007;96(7):1000-3.
- Cara DM, Norris AM, Neale LJ. Pain during awake nasal intubation after topical cocaine or phenylephrine/lidocaine spray. *Anaesthesia*. 2003;58(8):777-80.
- Holm A, Dreyer P. Intensive care unit patients' experience of being conscious during endotracheal intubation and mechanical ventilation. *Nurs Crit Care*. 2017;22(2):81-8.
- Topulos GP, Lansing RW, Banzett RB. The experience of complete neuromuscular blockade in awake humans. *J Clin Anesth*. 1993;5(5):369-74.
- Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Committee on F. Newborn SoA, Pain M. Premedication for non-emergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010;125(3):608-15.
- Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr*. 2019;108(2):208-17.
- Mari J, Francia P, Margas W, Rutkowski J, Bebrysz M, Bokinić R, et al. International consensus is needed on premedication for non-emergency neonatal intubation after survey found wide-ranging policies and practices in 70 countries. *Acta Paediatr*. 2020;109(7):1369-75.
- Walter-Nicolet E, Marchand-Martin L, Guellec I, Biran V, Moktari M, Zana-Taieb E, et al. Premedication practices for neonatal tracheal intubation: Results from the EPIPAIN 2 prospective cohort study and comparison with EPIPAIN 1. *Paediatr Neonatal Pain*. 2021;3(2):46-58.
- Carbajal R, Lode N, Ayachi A, Chouatri O, Henry-Larzul V, Kessous K, et al. Premedication practices for tracheal intubation in neonates transported by French medical transport teams: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e034052.
- Walter-Nicolet E, Courtois E, Milesi C, Ancel PY, Beuchee A, Tourneux P, et al. Premedication practices for delivery room intubations in premature infants in France: Results from the EPIPAGE 2 cohort study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215150.
- Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):147-54.
- Jeffreys E, Hunt K, Dassios T, Greenough A. UK survey of less invasive surfactant administration. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):F567.
- Kurepa D, Perveen S, Lipner Y, Kakhilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol*. 2019;39(3):426-32.
- Fernandez C, Boix H, Camba F, Comunas JJ, Castillo F. Less Invasive Surfactant Administration in Spain: A Survey Regarding Its Practice, the Target Population, and Premedication Use. *Am J Perinatol*. 2020;37(3):277-80.
- Krajewski P, Szepecht D, Hozejowski R. Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-5.
- Al Ali RA, Gautam B, Miller MR, Coulson S, Yuen D. Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration Versus Standard Treatment Methods in Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. 2021.
- Enders J, Gebauer C, Pulzer F, Robel-Tillig E, Krupfer M. Analgesation with low-dose morphine for preterm infants with CPAP: risks and benefits. *Acta Paediatr*. 2008;97(7):880-3.
- Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(7):605-11.
- van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD. Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate*. 2006;90(3):197-202.
- Kingma PS. Is premedication for intubation of preterm infants the right choice? *J Pediatr*. 2011;159(6):883-4.
- Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;71(3):385-96.
- Ranger M, Chau CM, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*. 2013;8(10):e76702.
- Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*. 2014;75(5):584-7.
- Beggs S. Long-Term Consequences of Neonatal Injury. *Can J Psychiatry*. 2015;60(4):176-80.
- Coviello C, Papple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C, et al. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(5):784-90.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
- Puia-Dumitrescu M, Comstock BA, Li S, Heagerty PJ, Perez KM, Law JB, et al. Assessment of 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants Receiving Opioids and Benzodiazepines. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2115998.
- Selvanathan T, Zaki P, McLean MA, Au-Young SH, Chau CMY, Chau V, et al. Early-life exposure to analgesia and 18-month neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2023.
- Luzzati M, Coviello C, De Veye HS, Dudink J, Lammertink F, Dani C, et al. Morphine exposure and neurodevelopmental outcome in infants born extremely preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(8):1053-60.
- Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, Chakravarty MM, Chau V, Poskitt KJ, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*. 2016;79(4):548-59.
- Zwicker JG, Miller SP, Grunau RE, Chau V, Brant R, Studholme C, et al. Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. *J Pediatr*. 2016;172:81-7e2.
- Steinbauer P, Deindl P, Fülko R, Unterasinger L, Cardona F, Wagner M, et al. Long-term impact of systematic pain and sedation management on cognitive, motor, and behavioral outcomes of extremely preterm infants at preschool age. *Pediatr Res*. 2020.
- Sordet M. Étude de tolérance d'une prémédication par Dexmedetomidine lors de la pose de cathéter épicutanéocave chez des nouveau-nés prématurés: Bordeaux, France; 2017.
- Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr*. 2014;164(2):276-82 e1-3.
- Lam F, Bhutta AT, Tobias JD, Gossett JM, Morales L, Gupta P. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in critically ill neonates and infants with heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7):1069-77.
- Ojha S, Abramson J, Dorling J. Sedation and analgesia from prolonged pain and stress during mechanical ventilation in preterm infants: is dexmedetomidine an alternative to current practice? *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1).