



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

**Thèse pour le diplôme d'État
de docteur en MÉDECINE**

**Évaluation de l'utilisation de dexmédétomidine (DEX) administrée
en perfusion continue à visée antalgique dans un service de
réanimation néonatale : étude rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 10 mars 2023 à 18h
au Pôle Formation
par **Mathilde BLOUIN**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Assesseurs :

Madame la Docteure Sixtine GILLIOT

Monsieur le Docteur Julien DE JONCKHEERE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mohamed Riadh BOUKHRIS

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BP : Blood Pressure

bpm : beats per minute/ battements par minute

DEX : Dexmédétomidine

ECG : Électrocardiogramme

EDIN : Evaluation de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né

FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen / Fraction Inspirée d'Oxygène

GA: Gestational Age

HR: Heart Rate

IQR : Interquartile Range

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NICU : Neonatal Intensive Care Unit

NIPE : Newborn Infant Parasympathetic Evaluation

NIPE_i : instant NIPE

NIPE_m : mean NIPE

PMA: Post Menstrual Age

SNA : Système Nerveux Autonome

SpO₂ : Pulse Oximetry

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	6
INTRODUCTION	7
Enjeux de prise en charge de la douleur	7
Prise en charge antalgique en néonatalogie	8
Les agonistes apha-2 adrénergiques et la dexmédétomidine	10
Évaluation de la douleur	13
Objectifs de l'étude	15
ARTICLE: "Evaluation of the use of dexmedetomidine administered by continuous infusion for analgesic purposes in a neonatal intensive care unit: a retrospective study"	16
ABSTRACT	16
INTRODUCTION	17
MATERIALS AND METHODS	19
RESULTS	23
DISCUSSION	29
CONCLUSION	32
DISCUSSION GENERALE	36
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	40
REFERENCES	41
ANNEXES	45
Annexe 1 : Protocole d'administration DEX	45

RÉSUMÉ

Titre : Évaluation de l'utilisation de dexmédétomidine administrée en perfusion continue à visée antalgique dans un service de réanimation néonatale : étude rétrospective.

Introduction : L'utilisation de dexmédétomidine (DEX) à visée antalgique chez des nouveau-nés hospitalisés dans les unités de soins intensifs néonataux est en expansion. Son intérêt repose sur son effet antalgique sans syndrome de sevrage ni dépression respiratoire, à l'inverse des opioïdes. Cependant, ses effets hémodynamiques sont peu caractérisés chez les nouveau-nés. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'initiation d'un traitement en perfusion continue par DEX sur le nombre de bradycardies chez des patients hospitalisés en réanimation néonatale.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective conduite dans un service de réanimation néonatale (maternité de niveau III) entre décembre 2021 et mai 2022. Les effets hémodynamiques du DEX ont été évalués à partir du recueil quantitatif des bradycardies, désaturations et hypotensions détectées par le scope dans les 8 heures précédant et les 24 heures suivant l'introduction du DEX. La co-prescription d'opioïdes, leur dose cumulée au moment de l'introduction du DEX, les données descriptives de la population (âge, poids, terme, mode de ventilation) et le score Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) ont été recueillis pour affiner l'analyse. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 22.0.

Résultats : Les données de 37 enfants ont été collectées, 86% des patients étaient traités par morphine en association avec le DEX. En comparant le nombre total de bradycardies 8h avant (H-8/H0) l'introduction de DEX (médiane 0, IQR 0 - 1) avec les périodes H0/H8 (médiane 1, IQR 0 - 5), H8/H16 (médiane 2, IQR 0 - 6,5) et H16/H24 (médiane 2, IQR 0 - 9), on démontrait une augmentation statistiquement significative ($p < 0,001$) du nombre de bradycardies après l'introduction de DEX, en particulier chez les prématurés. Les mêmes analyses effectuées sur les autres paramètres hémodynamiques et respiratoires ne révélaient pas de différence significative. Parmi les 11 patients monitorés par NIPE, on observait une variation significative avec tendance à la diminution de la fréquence cardiaque, simultanément à une augmentation progressive de la valeur du NIPE.

Conclusion : Cette étude suggère que le DEX prescrit en co-antalgique de la morphine, tend à augmenter le nombre de bradycardies sans retentissement hémodynamique cliniquement pertinent. Ce phénomène semble être associé à une augmentation de l'activité parasympathique.

INTRODUCTION

Enjeux de prise en charge de la douleur

Au cours de leur hospitalisation dans les services de néonatalogie, les nouveau-nés sont inévitablement confrontés à des expériences douloureuses et stressantes, allant du simple soin de routine (pose de voie veineuse, aspiration nasopharyngée, prélèvement sanguin capillaire), aux procédures invasives (intubation, chirurgie, pose de drain). La prise en charge de cette douleur est un enjeu majeur pour les soignants (1).

1. Physiologie de la nociception

Les progrès de la recherche au cours du XX^{ème} siècle ont permis de mieux comprendre et expliquer la physiologie développementale de la nociception (2), et l'impact de ces stimuli douloureux répétés chez le nouveau-né, en particulier prématuré (3).

En effet, la connexion entre les neurones sensoriels périphériques et le thalamus, formant les voies ascendantes de la nociception, se produit entre 20 et 24 semaines de gestation. Cependant, les voies inhibitrices descendantes, nécessaires pour localiser et atténuer la douleur, ne sont pas entièrement développées avant le terme (4). Les prématurés les plus immatures présentent donc une hypersensibilité à la douleur, avec à la fois un seuil de douleur plus bas et une absence de contrôles inhibiteurs (5).

2. Conséquences chez le nouveau-né

Les réponses physiologiques aux stimuli douloureux se traduisent par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine, de la pression intracrânienne et par une diminution de la saturation artérielle en oxygène. Ces

réponses physiologiques, en raison de leur ampleur et de leur rapidité, peuvent provoquer des lésions de reperfusion cérébrale et une congestion veineuse à risque d'hémorragie intraventriculaire ou de leucomalacie périventriculaire (6).

Par ailleurs, les résultats de plusieurs études suggèrent que l'exposition à des stimuli nociceptifs répétés est un facteur prédictif de dysmaturation cérébrale, à haut risque de troubles du développement neurologique à plus long terme (4,6). Des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont en effet montré que l'exposition à la douleur et au stress, en particulier au début de la vie, est associée à des volumes thalamiques plus petits, notamment dans le thalamus somatosensoriel. Cette diminution de volume thalamique est elle-même associée à de moins bons scores cognitifs et moteurs à 3 ans, indépendamment de l'âge gestationnel et du sexe de l'enfant (7).

Prise en charge antalgique en néonatalogie

Les soignants en néonatalogie ont donc pour objectif de prendre en charge précocement ces douleurs, en choisissant la meilleure option thérapeutique possible. La prise en charge de la douleur chez les nouveau-nés nécessite une approche multimodale, qui associe plusieurs stratégies non pharmacologiques et pharmacologiques à visée synergique.

1. Stratégies non pharmacologiques

Les interventions comportementales et environnementales, telles que la succion non nutritive avec du saccharose, l'emballage, le portage en peau à peau ou l'allaitement, peuvent atténuer de manière significative les réponses physiologiques associées aux procédures douloureuses (8). Elles sont toutefois souvent

insuffisantes, en particulier pour les nouveau-nés soumis à une ventilation invasive ou ayant subi une intervention chirurgicale.

2. Stratégies pharmacologiques

a. Paracétamol

Le paracétamol (acétaminophène) est le médicament le plus couramment prescrit dans la population néonatale pour ses effets analgésique et antipyrétique. Il est indiqué dans la prise en charge des douleurs légères à modérées. Son mode d'action ne lui confère pas de propriétés d'analgo-sédation, nécessaires pour soulager les douleurs causées par les gestes invasifs en néonatalogie ; il n'est donc pas utilisé seul pour l'analgésie postopératoire mais en complément d'un traitement par opioïdes (9). Son utilisation dans ce contexte a montré un effet d'épargne morphinique chez les nourrissons (10).

b. Opioïdes

La morphine et les dérivés du fentanyl sont les substances sédatives et analgésiques les plus fréquemment utilisées en néonatalogie, mais leur utilisation n'est pas dénuée d'effets secondaires (11). Les plus fréquemment décrits sont la dépression respiratoire, la diminution de la motilité gastro-intestinale et la rétention urinaire. Ils peuvent entraîner une morbidité supplémentaire, notamment chez les prématurés (12). L'utilisation prolongée d'opioïdes est associée à la survenue de phénomènes d'accoutumance et de syndrome de sevrage (13). Le sevrage iatrogène se produit en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des traitements, entraînant une hyperirritabilité du système nerveux central, une dysrégulation du système autonome et un dysfonctionnement gastro-intestinal. Ce risque augmente en cas d'exposition

prolongée (plus de 50% au-delà de 5 jours de traitement) et en fonction de la dose reçue (14).

Les résultats d'études précliniques ont révélé l'induction d'apoptose neuronale pour le cerveau en développement après un traitement par opioïdes pendant la période néonatale, entraînant une réduction de la croissance cérébrale et une altération des capacités d'apprentissage (15,16).

Une stratégie d'épargne morphinique est donc primordiale en néonatalogie. Elle fait depuis peu appel à l'utilisation des alpha-2 agonistes aussi bien en monothérapie qu'en coanalgesie (17).

Les agonistes apha-2 adrénergiques et la dexmédétomidine

1. Généralités et mode d'action

La classe thérapeutique des agonistes α_2 adrénergiques regroupe des molécules qui, en se fixant au niveau des neurones noradrénergiques du locus coeruleus, exercent un rétrocontrôle négatif inhibant le relargage de noradrénaline dans la synapse. Cette action sympatholytique leur confère un effet sédatif tout en maintenant une capacité d'éveil et induit un état proche du sommeil naturel (18). Au niveau des cornes dorsales de la moelle épinière, elles inhibent la libération de transmetteurs nociceptifs tels que la substance P, permettant une action analgésiante (19).

Parmi les agonistes α_2 adrénergiques, la clonidine et la dexmédétomidine (DEX) sont les substances pharmacologiques les plus fréquemment utilisées en anesthésie et réanimation pour l'analgosédation des patients (20).

Utilisé depuis 1999 en unité de soins intensifs adultes, le DEX est un agoniste puissant des récepteurs α_2 adrénergiques, plus spécifique que la clonidine, avec une demi-vie plus courte et une action parasympathique plus importante que cette-dernière (21).

2. Intérêt chez le nouveau-né

Le DEX apparaît comme une molécule émergente et prometteuse pour la sédation-analgésie en réanimation néonatale.

Les résultats de différentes études ont montré que le DEX réduit la consommation d'opioïdes pendant les soins postopératoires, la durée de ventilation mécanique et le délai d'alimentation entérale chez le nouveau-né (12,22). Comme il n'a pas d'effet dépresseur respiratoire, contrairement à la morphine, il peut être utilisé y compris chez des patients en ventilation non invasive ou avant une extubation (23). Le DEX a également été décrit comme neuroprotecteur dans des modèles animaux (24). En raison de ses propriétés sédatives, le DEX pourrait avoir des propriétés neuroprotectrices chez les patients atteints d'encéphalopathie ischémique hypoxique (25).

3. Pharmacocinétique

En néonatalogie, il est d'usage courant d'administrer le DEX par voie intraveineuse en perfusion continue, parfois après l'administration d'une dose de charge initiale (12,26,27). Le DEX se lie fortement aux protéines plasmatiques avec une fraction libre d'environ 6%. Il est ensuite métabolisé dans le foie par glucuronoconjugaison et par l'enzyme CYP450 en métabolites inactifs (28), ensuite excrétés dans les urines (95%) et les selles (4%) (29). Le profil pharmacocinétique des patients nouveau-nés est un peu différent de celui des adultes ou des enfants plus âgés, notamment en raison de leur immaturité hépatique et d'un plus grand volume de distribution ; cela implique la nécessité d'une vigilance accrue quant aux risques d'effets secondaires chez ces patients (30).

4. Contre-indications et précautions d'utilisation

DEX est contre-indiqué en cas de troubles du rythme cardiaque (bloc atrio-ventriculaire 2 ou 3), d'hypotension artérielle non contrôlée, d'hypovolémie ou de dysfonction ventriculaire sévère. Compte tenu de son métabolisme hépatique, l'utilisation de DEX est à éviter en cas d'insuffisance hépatocellulaire (31).

5. Effets secondaires hémodynamiques

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le DEX sont la survenue de bradycardies et d'hypotensions. Ces effets sont liés à son action sur les récepteurs α_2 adrénergiques pré-synaptiques du locus coeruleus, qui engendre un effet sympatholytique via l'inhibition de sécrétion de noradrénaline et entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Toutefois, en cas d'administration rapide (bolus), le DEX stimule les récepteurs α_1 adrénergiques et peut provoquer une hypertension systémique et pulmonaire (32).

6. Perspectives de recherche chez le nouveau-né

Le DEX est l'un des médicaments dont l'utilisation a augmenté le plus rapidement au cours de la dernière décennie dans certaines unités de soins intensifs néonataux, malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de preuves solides concernant sa sécurité d'utilisation chez le nouveau-né (33). Plusieurs études ont déjà décrit les effets secondaires hémodynamiques du DEX chez les nouveau-nés : la survenue de bradycardies apparaît comme l'effet secondaire le plus souvent décrit (19,22,30,34). Cependant l'impact clinique de ces bradycardies ainsi que leur contexte précis de survenue (dose de DEX, traitement sédatif associé) sont peu détaillés, en particulier chez le nouveau-né prématuré. La sécurité d'utilisation de ce médicament,

qui paraît prometteur pour l'analgosédation des patients hospitalisés en réanimation néonatale, reste donc à définir plus précisément dans cette population.

Évaluation de la douleur

La prescription adaptée de traitements sédatifs et antalgiques nécessite de pouvoir évaluer le niveau de confort de nos patients de la manière la plus précise possible.

1. Échelles comportementales

Des échelles pluridimensionnelles ont été développées pour apprécier quantitativement et qualitativement la douleur chez les nouveau-nés.

En France, plusieurs échelles sont utilisées au quotidien dans les services de néonatalogie et de réanimation néonatale. Plusieurs dizaines d'échelles validées en néonatalogie existent à ce jour mais aucun consensus n'a établi la meilleure échelle à utiliser pour évaluer la douleur chez ces patients. Parmi ces échelles, l'Évaluation de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né (EDIN) et le Comfort Behavior font partie des échelles les plus couramment utilisées (35).

L'EDIN a été élaborée et validée pour le nouveau-né à terme ou prématuré, initialement en réanimation. Utilisable jusqu'à l'âge de 3 mois, elle évalue la douleur prolongée et l'inconfort du bébé, mais n'est pas adaptée pour l'évaluation d'une douleur aiguë, lors d'un soin par exemple (36).

L'échelle Comfort Behavior permet une évaluation de la douleur et de la sédation chez l'enfant en réanimation, ventilé mécaniquement et sédaté. Cette échelle évalue à la fois l'excès de sédation, le confort et la détresse d'un patient en réanimation (37,38).

Ces échelles comportementales présentent toutefois des limites notoires :

- certaines nécessitent une période d'observation prolongée de l'enfant, rarement possible en pratique clinique : c'est par exemple le cas de l'EDIN.
- les scores sont cotés de manière intermittente (toutes les 4 à 6 heures selon les services), avec le risque de ne pas objectiver d'éventuels épisodes douloureux survenant dans l'intervalle (39).
- la subjectivité des soignants peut être responsable d'une variation d'interprétation pour un même patient (40).

L'utilisation d'autres méthodes d'évaluation de la douleur du nouveau-né, en complément des échelles comportementales, paraît donc nécessaire.

2. Le Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE)

Le NIPE est un indice issu du calcul de la variabilité de la fréquence cardiaque, obtenu de manière non invasive (41).

La variabilité du rythme cardiaque correspond à l'oscillation d'intervalle entre 2 battements du cœur consécutifs et reflète l'équilibre continu entre le système sympathique et le système parasympathique. Il est calculé par un moniteur branché sur le scope du patient, qui détecte, sélectionne et analyse les fluctuations à haute fréquence du rythme cardiaque (au-delà de 0,15Hz), fluctuations qui sont exclusivement médiées par le système parasympathique (42). L'algorithme calcule un indice qui reflète donc la composante parasympathique du système nerveux autonome (SNA).

Au cours d'un stimulus douloureux, le tonus parasympathique est diminué en raison des liens étroits existants entre les voies de la nociception et le SNA (43). Le moniteur donne une valeur comprise entre 0 et 100 dont l'augmentation va traduire une

augmentation du tonus parasympathique, reflétant une augmentation du confort du patient. A l'inverse, plus ce chiffre s'approche de 0, plus on estime que le patient ressent une douleur ou un stress importants (41).

Deux valeurs sont mesurées :

- Le NIPE moyenné (NIPEm), calculé sur 20 minutes, relatif au confort global du nouveau-né ainsi qu'à la douleur prolongée.
- Le NIPE instantané (NIPEi), calculé sur 3 minutes, reflétant la douleur aiguë du patient (pendant les soins par exemple).

Les études récentes ont montré que lors d'une stimulation douloureuse aiguë chez des patients non sédatisés, la valeur du NIPE décroît d'autant plus bas et plus rapidement que la douleur est intense (44). De même en cas de douleur prolongée, générée par exemple par la présence d'un drain thoracique, le suivi de la valeur du NIPE apparaît comme une méthode fiable de surveillance du confort du patient (45).

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude rétrospective était d'évaluer l'effet de l'initiation d'un traitement par perfusion continue de DEX sur la survenue de bradycardies chez les patients hospitalisés en soins intensifs néonataux. L'impact de l'initiation du DEX sur la survenue d'hypotensions, de désaturations et sur le NIPE dans cette population a également été étudié.

ARTICLE: “Evaluation of the use of dexmedetomidine administered by continuous infusion for analgesic purposes in a neonatal intensive care unit: a retrospective study”

ABSTRACT

(Pending corrected version for publication)

Context: The use of dexmedetomidine (DEX) for analgesic purpose in newborns hospitalized in neonatal intensive care units is expanding. Its interest lies in its analgesic effect without withdrawal syndrome or respiratory depression, unlike opioid treatments. However, its hemodynamic effects are poorly characterized in neonates. The objective of this study is to evaluate the effect of the initiation of a continuous infusion treatment with DEX on the occurrence of bradycardias in patients hospitalized in neonatal intensive care.

Method: This retrospective study was conducted in a neonatal intensive care unit (level III maternity unit) between December 2021 and May 2022. The hemodynamic effects of DEX were evaluated with the occurrence of bradycardias, desaturations and hypotensions, detected by the scope in the 8 hours before and 24 hours after the introduction of DEX. Co-prescription of opioids, their cumulative dose at the time of DEX introduction, descriptive data of the population (age, weight, term, mode of ventilation) and the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) score were collected to refine the analysis. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 software.

Results: Data from 37 children were collected, 86% of the patients were treated with morphine in combination with DEX. Comparing the total number of bradycardias 8 hours before (H-8/H0) the introduction of DEX (median 0, IQR 0 - 1) with the H0/H8 (median 1, IQR 0 - 5), H8/H16 (median 2, IQR 0 - 6.5) and H16/H24 (median 2, IQR 0 - 9) periods, showed a statistically significant increase ($p < 0.001$) in the occurrence of bradycardias after the introduction of DEX, especially in preterm infants. The same analyses performed on other hemodynamic and respiratory parameters did not reveal any significant difference. Among the 11 patients monitored by NIPE, a significant variation with a decreasing trend in heart rate was observed, simultaneously with a progressive increase in the NIPE value.

Conclusion: This study suggests that the administration of continuous DEX tends to increase the number of bradycardias without any clinically relevant hemodynamic effects in critically ill neonates. This phenomenon seems to be associated with an increased parasympathetic activity.

INTRODUCTION

Pain management for newborn patients is one of the main challenges for neonatal intensive care unit (NICU) clinicians. As much as caregivers try to limit them, our patients are exposed to numerous and daily painful procedures during their stay in the NICU (1).

Research describing the developmental physiology of nociception has demonstrated the negative impact of painful experiences on the developing brain, especially for preterm neonates (2). Repeated painful experiences are responsible for potential long-term effects such as altered neurobehavioral responses to pain during childhood (3). NICU practitioners choose the best therapeutic option to relieve pain without excessive sedation. Non-pharmacologic strategies such as non-nutritive sucking with sucrose, swaddling, skin-to-skin contact or breastfeeding, can be insufficient, especially for newborns submitted to invasive ventilation or going through surgery or invasive procedures (4). Similarly, acetaminophen can be used to relieve mild to moderate pain but in critically ill patients, its analgesic action is not strong enough and it lacks an associated sedative effect that is often needed. (5).

Opiates such as morphine or fentanyl derivatives are currently the most frequently used sedative and analgesic substances, but they may cause many adverse effects (6). Among those, respiratory depression, decreased gastrointestinal motility, and withdrawal syndrome are the most common and can lead to additional morbidity, especially in preterm infants. (7) Furthermore, some preclinical studies suggest that the use of opioids during the neonatal period is at high risk of neuroapoptosis for the developing brain, and may lead to reduced brain growth and impaired learning abilities (8).

Dexmedetomidine (DEX) is a highly selective α_2 adrenergic receptor agonist, providing analgesia through the inhibition of substance P release from the dorsal horns of the spinal cord (9). It also provides sedation and anxiolysis, through the reduction in sympathetic outflow from the locus coeruleus, without suppressing the respiratory drive or decreasing gastrointestinal motility (10). Commonly used in combination with opioids in adult and pediatric anesthesia and intensive care (11), DEX has been shown to reduce opioid consumption during postoperative care, duration of mechanical ventilation and time to enteral feed (12). It was also described as a provider of neuroprotection in animal models (13). DEX is the medication with the fastest increase in use in the last decade in some NICUs despite the lack of reliable data (14). However, its agonist action on α_2 receptors results in sympatholytic effects, responsible for bradycardia and hypotension (15). Several studies have already described the hemodynamic side effects of DEX in newborn patients (9,12) but with lacking data on the dose used and the associated sedation, especially in preterm newborns.

The objective of this study was to evaluate the impact of the initiation of a continuous infusion treatment with DEX on the occurrence of bradycardias in patients hospitalized in neonatal intensive care. The impact of DEX administration on hemodynamic, respiratory parameters and on the newborns' parasympathetic activity was also assessed.

MATERIALS AND METHODS

1. Analgesic protocol

In our clinical practice, DEX is commonly initiated when first-line basal analgesic treatment (acetaminophen and an opioid analgesic) doesn't provide adequate relief according to behavioral scale (EDIN score >5 (16) or Comfort Behavior score >18 (17,18)), mainly after surgery or related to prolonged invasive ventilation. According to our NICU's protocol (Appendice 1), DEX is administered through continuous infusion. The protocol foresees the initiation at a starting dose of 0.4µg/kg/h with an increase by 0.2µg/kg/h every 4 hours when insufficient pain relief is assessed, and a maximal dose of 1.4µg/kg/h. If the patient's heart rate (HR) decreases below 80 beats per minute (bpm) in term infants or 90 bpm in preterm infants, the protocol foresees a decrease in the continuous dose of 0.2µg/kg/h.

2. Patient selection

This retrospective study was conducted in a level III department of neonatology, at the University Hospital of Lille (Lille, France), between December 2021 and May 2022.

The national commission of information and liberty (CNIL) approved this study (DEC22-067). Patient's parents received comprehensive information and were given the opportunity to refuse study participation.

Newborns with documented DEX infusion were retrospectively included, with every separate course of administration for one patient considered as a distinct inclusion. Associated treatment with benzodiazepines and therapeutic hypothermia were considered as excluding criteria for this study as they can induce bradycardia and would have resulted in a risk of bias in this study.

3. Clinical data

Baseline data collected for every infant included in the study were gender, gestational age (GA) at birth and at inclusion, birth weight and weight at the time of inclusion, mortality during NICU hospitalization, respiratory support, fraction of inspired oxygen (FiO₂), urine output per hour, plasma lactate concentration, associated medications including opioid analgesics (morphine or sufentanil) and vasopressors. Concerning the treatment with DEX, the initial dose, the cumulative treatment duration, and the maximal dose administered during the first 24 hours of treatment were registered. The opioid cumulative dose and the opioid current dose at DEX initiation were also collected (morphine equivalents were calculated using the conversion factor of 100 mg intravenous morphine is equivalent to 1 mg sufentanil (19)).

Infants admitted to the NICU are constantly monitored with either the Philips Intellivue MX700 or MP70 patient monitor (Philips Medical, Andover, MA) for HR, pulse oximetry (SpO₂) and non-invasive blood pressure (BP). Alarm limits are set for each patient, depending on gestational age and postnatal age, as well as respiratory support. In this study, bradycardia is defined as a HR below 80 bpm in term infants, and below 90 bpm in preterm patients and triggers a yellow alarm on the monitor. Severe bradycardia is defined as a HR falling by more than 10 bpm below the yellow alarm and triggers a red alarm on the monitor (20). The number of total alarms is calculated as the sum of red and yellow alarms. Hypotension is defined for each patient as a mean BP below GA (in weeks) for recently born patients, or below the 10th percentile for their gestational age and weight (21). Desaturation is defined as a SpO₂ below 88%.

Every time an alarm is triggered, the event data (time of occurrence and HR, BP or SpO₂ value) is captured and registered on a database by the monitor. In case of alarms

occurring in short intervals, we chose to consider as a single event several bradycardia or desaturation alarms if they were less than one minute apart, and less than fifteen minutes apart for hypotension alarms.

For each inclusion, we calculated the number of occurrences (bradycardia, hypotension, desaturation) registered on the monitor during the eight hours preceding DEX initiation (H-8/H0 period) and for 3 eight-hour periods (H0/H8, H8/H16 and H16/H24) following its introduction.

4. Newborn Infant Parasympathetic Evaluation monitoring

The Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE; Mdoloris Medical Systems, Loos, France) monitor was developed to improve comfort and stress levels of infants under 2 years old. It reflects the patient's parasympathetic activity through the analysis of heart rate high frequency oscillations ($>0.15\text{Hz}$) (22,23). The monitor displays 2 values, ranging from 0 to 100: the instant-NIPE (NIPEi), which represents the NIPE average over 3 min and the mean-NIPE (NIPEm), representing the NIPE average over 20 min. A decrease in NIPE score is interpreted as indicating an increased stress level, whereas an increase in NIPE score indicates improved comfort (24). Depending on the availability of the device, a monitoring of the NIPE score is usual in the NICU, to have a better understanding of the patients' comfort status.

5. Statistical analysis

Quantitative variables were described as median (1st - 3rd quartile). Due to a small patient sample, non-parametric tests were used.

The number of occurrences (total and severe bradycardia, hypotension, and desaturation) collected during the H-8/H0 period (during the 8 hours before DEX

introduction) were compared using a Friedman test with the number of occurrences registered during either the H0/H8, the H8/H16 or the H16/H24 periods. If the Friedman test was significant ($p < 0.05$), a Wilcoxon test was performed. Given the multiple comparisons, the Bonferroni correction was applied and $p < 0.0125$ was considered as significant. For each parameter, a Wilcoxon test comparing values between term and preterm patients was performed.

Same statistical analyses were performed to assess the impact of DEX treatment on plasma lactate concentration, urine output, FiO_2 , NIPE score and HR medians at H0, H8, H16 and H24.

Pearson's tests were performed to evaluate the correlation between the cumulative dose of opioids before the introduction of DEX and the occurrence of bradycardia, hypotension, and desaturation.

Data were analyzed using SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

1. Population description

During the study period, 282 infants were admitted to the NICU. Among those, 67 patients were treated with DEX infusion. Of those infants, 30 were excluded from the data collection: 11 because of an associated treatment with midazolam, 7 were undergoing therapeutic hypothermia and 12 for excessive missing data (Figure 1).

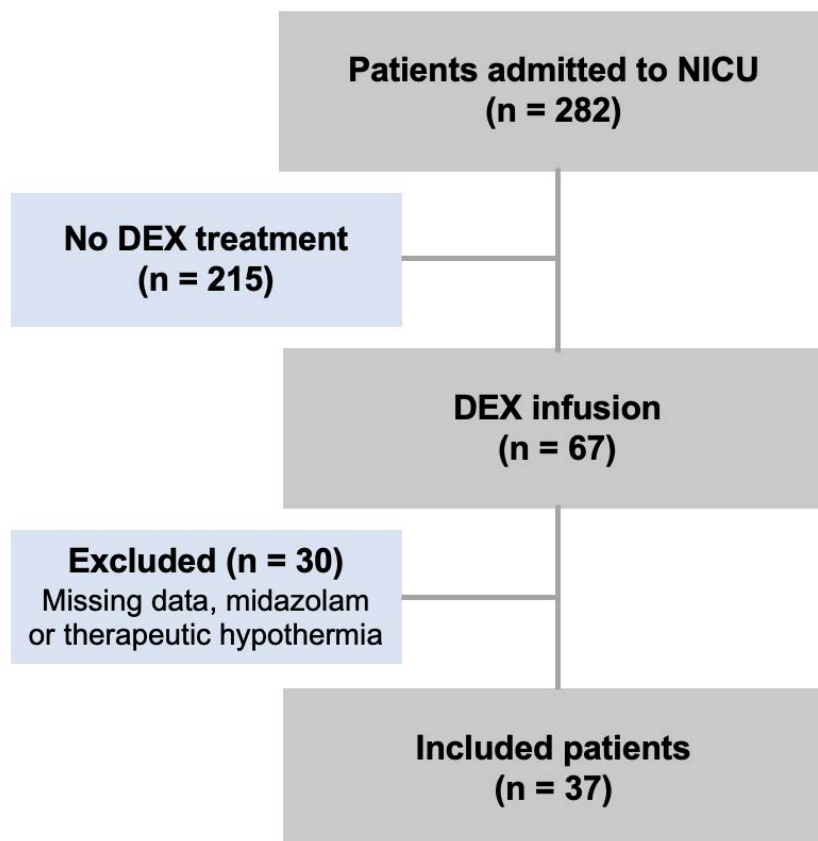


Figure 1. Flowchart

37 infants were therefore included with a balanced representation of the preterm and term populations (18 preterm and 19 term patients). For the overall population, the median GA at birth was 37 weeks, the median birth weight was 2600 g and 14/37

(38%) of the infants were female. DEX was initiated at a median postnatal age of 6 days and a median postmenstrual age (PMA) of 35 weeks in preterm patients and 2 days and 40 weeks in term patients. 89% of the patients were intubated at DEX initiation, and 14% were receiving vasopressors (either dopamine, milrinone or dobutamine). All patients had an associated sedation, with a morphine continuous infusion for 86% of them. The median cumulative opioid dose at DEX initiation was higher in preterm infants than in term patients ($p = 0.009$), and the delay between opioid and DEX initiation was longer in preterm patients ($p = 0.014$). Complete details can be found in Table 1.

2. Hemodynamic outcomes

Our results suggest significant changes in the number of bradycardias occurring before and after DEX initiation for both total ($p = 0.003$ at H0/H8, $p < 0.001$ at H8/H16 and $p < 0.001$ at H16/H24) and severe bradycardias ($p = 0.001$ at H8/H16 and $p < 0.001$ at H16/H24) (Table 2).

The results of the subgroup analysis showed significant changes in the number of bradycardias with an increasing trend in preterm patients compared with the term newborns, especially from 8 hours onwards after DEX introduction.

Table 1: Demographics and baseline characteristics

	Overall (n = 37)	Preterm (n = 18)	Term (n = 19)	p value
GA at birth, median (IQR), weeks	37 (30 - 39)	30 (27 - 35)	39 (38 - 40)	
Sex ratio M/F	1.6 (23/14)	2 (12/6)	1.4 (11/8)	0.582
Birthweight, median (IQR), grams	2600 (1650 - 3120)	1615 (685 - 2100)	3120 (2890 - 3415)	< 0.001
Postnatal age at DEX initiation, median (IQR), days	2 (1 - 20)	6 (2 - 23)	2 (1 - 4)	0.057
PMA at DEX initiation, median (IQR), weeks	38 (35 - 40)	35 (31 - 36)	40 (39 - 41)	
Weight at DEX initiation, median (IQR), grams	2700 (2100 - 3350)	2085 (1540 - 2600)	3290 (3100 - 3495)	< 0.001
Invasive ventilation at initiation, n (%)	33 (89)	17 (94)	16 (84)	0.316
Death during hospitalization, n (%)	3 (8)	2 (11)	1 (5)	0.604
Inotropes and vasopressors, n (%)	5 (14)	4 (22)	1 (5)	
Associated sedation				
Morphine, n (%)	32 (86)	17 (94)	15 (79)	0.340
Sufentanil, n (%)	5 (14)	1 (6)	4 (21)	0.340
Opioid dose at DEX initiation, median (IQR), µg/kg/h	20 (20 - 30)	25 (20 - 30)	20 (20 - 30)	0.407
Cumulative opioid dose before DEX, median (IQR), µg/kg	240 (50 - 440)	422 (172 - 1085)	70 (7 - 290)	0.009
Time between opioid and DEX initiation, median (IQR), hours	12 (2.5 - 28)	16.5 (9 - 64)	3 (1 - 16)	0.016
Duration of DEX treatment, median (IQR), days	3 (2 - 5)	2.5 (1 - 5)	4 (2 - 5)	0.538
DEX highest dose for 24 hours, median (IQR), µg/kg/h	0.4 (0.4 - 0.6)	0.4 (0.4 - 0.4)	0.4 (0.4 - 0.7)	0.169

Abbreviations: DEX, dexmedetomidine; GA, gestational age; IQR, interquartile range; PMA, postmenstrual age. Statistical analysis: Wilcoxon test (significant p value < 0.05)

Table 2: Adverse events

	Time period	Overall (n = 37)^a	Preterm (n = 18)	Term (n = 19)	p value^b
Total bradycardia, median (IQR)	H-8/H0	0 (0 - 1)	0 (0 - 2.25)	0 (0 - 0.75)	0.188
	H0/H8	1 (0 - 5.75) *	1 (0 - 6.25)	0 (0 - 3)	0.316
	H8/H16	2 (0 - 7.75) *	4 (1 - 13)	1 (0 - 5)	0.030
	H16/H24	2 (0 - 8.5) *	5 (1 - 9.5)	1 (0 - 6)	0.203
Severe bradycardia, median (IQR)	H-8/H0	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.326
	H0/H8	0 (0 - 2.5)	0.5 (0 - 4.25)	0 (0 - 0)	0.023
	H8/H16	0.5 (0 - 4.75) *	3.5 (0 - 9.25)	0 (0 - 1)	0.002
	H16/H24	1.5 (0 - 3) *	2 (0.5 - 3.5)	1 (0 - 2.25)	0.103
Hypotension, median (IQR)	H-8/H0	0 (0 - 0)	0 (0 - 1.25)	0 (0 - 0)	0.231
	H0/H8	0 (0 - 1)	0 (0 - 2.25)	0 (0 - 1)	0.199
	H8/H16	0 (0 - 1.75)	1 (0 - 2.25)	0 (0 - 1)	0.125
	H16/H24	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0.25)	0.384
Desaturation, median (IQR)	H-8/H0	19 (5 - 35)	25.5 (18 - 36.5)	9.5 (3.75 - 26.5)	0.051
	H0/H8	11 (7 - 26)	21 (7.75 - 30.25)	9 (6 - 21)	0.053
	H8/H16	12 (6 - 24)	15 (5.75 - 25.25)	10 (4 - 19)	0.236
	H16/H24	11 (6 - 19)	12 (6 - 32.5)	11 (8 - 15)	0.302

Abbreviations: IQR, interquartile range; H-8/H0, values measured within 8 hours preceding dexmedetomidine treatment; H0/H8, values measured during the first 8 hours following dexmedetomidine onset; H8/H16, values measured between 8 and 16 hours after dexmedetomidine introduction; H16/H24, values measured between 16 and 24 hours after dexmedetomidine introduction.

^a H-8/H0 versus other 8-hour periods (Wilcoxon test with Bonferroni correction, significant p value < 0.0125)

^b term versus preterm (Wilcoxon test, significant p value < 0.05)

* significant p value < 0.0125

However, statistical analysis revealed no significant differences in the number of hypotensions during the 24-hour period following DEX introduction ($p = 0.175$), and no patient required intervention or discontinuation of treatment for hypotension. Moreover, plasma lactate concentration ($p = 0.148$) as well as urine output ($p = 0.023$) did not vary significantly after DEX initiation (Table 3).

Table 3: Clinical parameters

	Time period	Overall (n = 37) ^a	Preterm (n = 18)	Term (n = 19)	p value ^b
Plasma lactate concentration, median (IQR), mmol/L	H0	1.67 (0.84 - 2.35)	1.32 (0.84 - 2.25)	1.74 (1.34 - 2.42)	0.242
	H8	1.33 (0.93 - 2.38)	1.33 (1.00 - 2.00)	1.20 (0.88 - 2.23)	0.678
	H16	1.27 (0.87 - 2.65)	1.27 (0.92 - 4.32)	1.33 (0.92 - 1.80)	0.612
	H24	1.15 (0.62 - 1.93)	1.02 (0.74 - 2.59)	1.10 (0.61 - 1.58)	0.460
Urine output, median (IQR), mL/kg/h	H0	2.50 (1.58 - 4.40)	3.85 (2.14 - 4.77)	2.05 (1.18 - 3.50)	0.050
	H8	2.75 (1.44 - 4.50)	4.30 (1.43 - 4.65)	2.10 (1.20 - 3.20)	0.109
	H16	2.50 (1.67 - 3.45)	2.80 (2.07 - 3.75)	2.10 (1.25 - 3.20)	0.066
	H24	3.25 (1.87 - 4.18)	3.25 (2.20 - 3.97)	3.40 (1.47 - 4.22)	0.987
FiO ₂ , median (IQR), %	H0	25 (21 - 30)	29 (25 - 30)	21 (21 - 28)	0.106
	H8	24.5 (21 - 30)	25 (21.5 - 31.5)	21 (21 - 27.5)	0.043
	H16	21 (21 - 27.25)	21 (21 - 27.25)	21 (21 - 25)	0.630
	H24	21 (21 - 29.5)	24 (21 - 31.5)	21 (21 - 22.5)	0.035

Abbreviations: IQR, interquartile range; FiO₂, fraction of inspired oxygen; H0, dexmedetomidine introduction; H8, 8 hours after dexmedetomidine introduction; H16, 16 hours after dexmedetomidine introduction; H24, 24 hours after dexmedetomidine introduction.

^a H0 versus other 8-hour periods (Wilcoxon test with Bonferroni correction, significant p value < 0.0125)

^b term versus preterm (Wilcoxon test, significant p value < 0.05)

* significant p value < 0.0125

No association was found between opioid cumulative dose before DEX introduction and the occurrence of bradycardias (p >0.05).

3. Respiratory outcomes

Although there was no statistical significance, the frequency of desaturations decreased with a strong trend after the introduction of DEX (p = 0.016 at H0/H8, p = 0.013 at H8/H16 and p = 0.043 at H16/H24) (Table 2). FiO₂ values did not vary significantly throughout the analysis period (p = 0.11) (Table 3). 10 out of 33 (30,3%) invasively ventilated patients were extubated during the first 24 hours of DEX administration.

4. Parasympathetic evaluation

The median NIPE and HR values at H0, H8, H16 and H24 were available for 11 of the 37 included patients (29.7%). Our results showed significant difference between HR measured at H8 ($p = 0.008$), H16 ($p = 0.003$) and H24 ($p = 0.033$) after DEX introduction, along with a tendency to increase for the NIPE scores at H8 ($p = 0.033$) and H16 ($p = 0.041$) (Table 4).

Table 4: NIPE monitoring

	Time period	Overall (n = 11)	p value
Heart rate value, median (IQR)	H0	127 (124 - 139)	
	H8	117 (106 - 127)	0.008
	H16	120 (107 - 123)	0.003
	H24	121 (111 - 127)	0.033
NIPE score value, median (IQR)	H0	61 (49 - 68)	
	H8	61 (57 - 73)	0.033
	H16	63 (59 - 72)	0.041
	H24	61 (52 - 64)	1

Abbreviations: IQR, interquartile range; NIPE, Newborn Infant Parasympathetic Evaluation; H0, dexmedetomidine introduction; H8, 8 hours after dexmedetomidine introduction; H16, 16 hours after dexmedetomidine introduction; H24, 24 hours after dexmedetomidine introduction.

Statistical analysis: Wilcoxon test (significant p value < 0.05)

DISCUSSION

Our results suggest that initiating a continuous infusion of DEX with an initial dose of approximately 0.4µg/kg/h in preterm and term infants on opioid therapy does not result in clinically relevant hemodynamic changes despite an expected increase in the occurrence of bradycardia.

The originality of this study relies on the number of clinically relevant hemodynamic parameters collected and analyzed. In many studies (9,12,25) the analysis is based on the assessment of the evolution of bradycardia and hypotension only, without taking into account the plasma lactate concentration, the urine output or the number of desaturations. Assessment of these parameters provides a more thorough representation of the impact of DEX on hemodynamic status. Indeed, even though bradycardia is becoming increasingly frequent, the body still manage to establish compensatory mechanisms and maintain an efficient hemodynamic state without causing tissue damage. Therefore, the increasing number of bradycardias alone cannot be considered a warning signal for the use of DEX in neonates. These reassuring results are consistent with a previous retrospective review of the hemodynamic effects of DEX infusion in 50 critically ill neonates and infants with congenital heart disease (26). In literature, data dealing with the impact of DEX infusion on bradycardia occurrence in our population of concern are conflicting. For instance, the reported results of a descriptive study about DEX use in a tertiary care NICU (9) showed that the incidence of adverse effects (bradycardia or hypotension) did not differ between preterm and term newborns. However, they defined bradycardia as a drop in HR of 20 bpm or more from baseline lasting more than 2 hours, for both term and preterm groups. The choice of a different threshold in our study for the definition of

bradycardia in preterm newborns may rise the question of the higher rate of bradycardia in preterm than in term newborns. This limit was established based on physiological data indicating that the HR of premature infants is generally faster than that of term newborns, but it could explain why our results differ from this previous study. Another strength of our study is the homogeneity of DEX doses received by all patients, regardless of term, using the current local protocol. The impact of DEX on hemodynamic status and bradycardia raises the question of the safest dose for both preterm and term populations. Literature data are quite heterogenous regarding the appropriate dose of DEX (27): starting infusion doses range from 0.2 µg/kg/h (9) to 0.5 µg/kg/h (28), some centers administer DEX with a loading dose (7), and others modify the starting dose based on GA and postnatal age (29). To our knowledge, a unique study comparing different dose regimen of DEX infusion (0.05 µg/kg/h, 0.1µg/kg/h and 0.2µg/kg/h) administered to preterm and term newborns is published in literature (30). Their results suggest no significant hemodynamic differences among the dose regimens; however pharmacokinetic results showed a lower weight-adjusted plasma clearance and increased elimination half-life in preterm newborns. This would indicate that, for preterm newborns, lower doses may be needed to achieve the same level of sedation than in term newborns and avoid adverse effects. Another study investigated the dose-dependent effect of DEX on hemodynamic parameters by comparing the incidence of bradycardia and hypotension in newborns receiving a maximum dose of DEX less than or greater than 0.5 µg/kg/h, but failed to show any dose-dependent effect (9). Our results are consistent with these previous results; indeed, our analgesic protocol starts with an initial dose of 0.4µg/kg/h regardless newborns postnatal and GA, with a dose adjustment within 4 hours according to the evolution of pain scores, NIPE and HR. Accordingly, some newborns received higher doses than the initial dose

with no negative impact on clinically relevant hemodynamic parameters. A major finding of our study is the respiratory improvement after initiation of DEX, with a reduction in the number of desaturations and stability of FiO₂ values in both term and preterm newborns. Conflicting data have been reported in the literature regarding improvement or worsening of respiratory status with DEX infusion. Indeed, a recent prospective study described unstable SpO₂ shortly after DEX infusion onset, primarily in a subset of preterm infants, requiring escalation of respiratory support and/or supplemental oxygen in half of cases (25). However, DEX is known for its sedative effect without associated respiratory depression unlike opioids. In literature, this was illustrated by a case-control study comparing the effects of DEX versus fentanyl in preterm patients (7). Their results revealed that patients in the DEX group were extubated approximately 2 weeks earlier than in the fentanyl group. The decrease in the number of desaturations and in ventilatory support requirement may be explained by the sedation and comfort provided by DEX and resulting in a reduced oxygen consumption.

To our knowledge, this is the first study assessing the impact of DEX on parasympathetic tonus and indirectly on comfort, using NIPE monitoring. As an α_2 adrenergic receptor agonist, DEX interacts with the autonomous nervous system and triggers baroreflex-mediated bradycardia (25,31). The improvement of NIPE values after DEX initiation in our study, concomitant with a slower HR confirms the increasing comfort and sedation related to parasympathetic activation associated with effective DEX onset.

The transposability of our results requires considering the limitations of our study, mainly related to its design since it was a single-center retrospective pilot study.

However, this design conferred a high degree of reproducibility in the prescription and administration of DEX, as well as in data collection. Moreover, the interpretation of our results may be discussed regarding the fact that preterm neonates had received opioid therapy for a longer period before the initiation of DEX and at a higher cumulative dose. Indeed, in our study, most preterm neonates required sedation due to prolonged mechanical ventilation, whereas full-term patients often required post-surgical sedation. Finally, only patients receiving opioid therapy as a co-analgesic were included in the data collection, so our results cannot be transposed to patients receiving benzodiazepines for instance. Further studies using a larger cohort will be needed to investigate the best dose regimen in critically ill term and preterm neonates and to identify factors predicting harmful hemodynamic changes.

CONCLUSION

Our observational study suggests that initiating a continuous infusion of DEX with a starting dose of around 0.4µg/kg/h in preterm and term infants under opioid therapy does not result in relevant hemodynamic changes despite an expected increase in the occurrence of bradycardias. Through the activation of the parasympathetic system, DEX provides both sedation and analgesia, resulting in significant modification in NIPE monitoring and HR variability. While these findings support the evidence for the safe use of DEX in NICU patients, further studies with prospective data and long-term follow-up of the included patients to assess the impact of DEX on their neurological development seem necessary.

REFERENCES

1. Hamers J, Zimmermann L. Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *Swiss Med Wkly*. 2009 Apr 18;139(1516):226–226.
2. Ilhan E, Pacey V, Brown L, Spence K, Gray K, Rowland JE, et al. Neonates as intrinsically worthy recipients of pain management in neonatal intensive care. *Med Health Care Philos*. 2021 Mar 1;24(1):65–72.
3. Bouza H. The impact of pain in the immature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Sep 1;22(9):722–32.
4. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro AN, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res*. 2020 Aug;88(2):168–75.
5. Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management. *Semin Perinatol*. 2017 Mar;41(2):111–6.
6. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2004 May 22;363(9422):1673–82.
7. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, Ransom JL, Carlos RQ, Dimaguila MAVT, et al. Dexmedetomidine Versus Standard Therapy with Fentanyl for Sedation in Mechanically Ventilated Premature Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2012;17(3):252–62.
8. McPherson C. Sedation and analgesia in mechanically ventilated preterm neonates: continue standard of care or experiment? *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2012 Oct;17(4):351–64.
9. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A. Dexmedetomidine Use in a Tertiary Care NICU: A Descriptive Study. *Ann Pharmacother*. 2019 May 1;53(5):464–70.
10. Tauzin M, Durrmeyer X. Managing neonatal pain in the era of non-invasive respiratory support. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug;24(4):101004.
11. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2506–17.
12. Sellas MN, Kyllonen KC, Lepak MR, Rodriguez RJ. Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2019;24(3):227–33.

13. Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;60:102–16.
14. Stark A, Smith PB, Hornik CP, Zimmerman KO, Hornik CD, Pradeep S, et al. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010–2018. *J Pediatr.* 2022 Jan;240:66-71.e4.
15. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth Prog.* 2015;62(1):31–8.
16. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny J, Dehan M, ABU-SAAD H. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jul;85(1):F36–41.
17. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *PAIN.* 2000 Feb 1;84(2):367.
18. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing Distress in Pediatric Intensive Care Environments: The COMFORT Scale1. *J Pediatr Psychol.* 1992 Feb 1;17(1):95–109.
19. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson ML, Bergmark S. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain.* 2003;19(5):286–97.
20. Doyen M, Hernández AI, Flamant C, Defontaine A, Favrais G, Altuve M, et al. Early bradycardia detection and therapeutic interventions in preterm infant monitoring. *Sci Rep.* 2021 May 18;11(1):10486.
21. Alonzo CJ, Nagraj VP, Zschaebitz JV, Lake DE, Moorman JR, Spaeder MC. Blood pressure ranges via non-invasive and invasive monitoring techniques in premature neonates using high resolution physiologic data. *J Neonatal-Perinat Med.* 2020 Sep 7;13(3):351–8.
22. Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, Kuissi E, Jeanne M, Rakza T, et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clin J Pain.* 2010;26(9):777–82.
23. Recher M, Boukhris MR, Jeanne M, Storme L, Leteurtre S, Sabourdin N, et al. The newborn infant parasympathetic evaluation in pediatric and neonatology: a literature review. *J Clin Monit Comput.* 2021 Oct 1;35(5):959–66.
24. De Jonckheere J, Storme L. NIPE is related to parasympathetic activity. Is it also related to comfort? *J Clin Monit Comput.* 2019 Oct 1;33(5):747–8.
25. McPherson C, Liviskie CJ, Zeller B, Vesoulis ZA. The Impact of Dexmedetomidine Initiation on Cardiovascular Status and Oxygenation in Critically ill Neonates. *Pediatr Cardiol.* 2022 Feb 25;

26. Lam F, Bhutta AT, Tobias JD, Gossett JM, Morales L, Gupta P. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in critically ill neonates and infants with heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2012 Oct;33(7):1069–77.
27. 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 May;6(1):e001460.
28. Morton SU, Labrecque M, Moline M, Hansen A, Leeman K. Reducing Benzodiazepine Exposure by Instituting a Guideline for Dexmedetomidine Usage in the NICU. *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5):e2020041566.
29. dexmedetomidine-18022021-2.0.pdf [Internet]. [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://www.anmfonline.org/wp-content/uploads/2021/06/dexmedetomidine-18022021-2.0.pdf>
30. 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 Feb;164(2):276-282.e3.
31. Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. α -2 Adrenergic Transmission and Human Baroreflex Regulation. *Hypertension.* 2004 May;43(5):1035–41.

DISCUSSION GENERALE

Nos résultats suggèrent qu'une perfusion continue de DEX à la dose initiale de 0,4 µg/kg/h chez les nouveau-nés prématurés et à terme ne provoque pas de modifications hémodynamiques cliniquement pertinentes, malgré la survenue attendue de bradycardies.

L'originalité de cette étude repose sur le nombre de paramètres cliniquement pertinents collectés et analysés. Dans de nombreuses études, l'analyse de l'impact hémodynamique du DEX est basée sur l'évaluation de l'évolution du nombre d'épisodes de bradycardies et hypotensions (19,22,34), sans prendre en compte la valeur du taux plasmatique de lactates, la diurèse, ou le nombre de désaturations associées. L'étude de ces paramètres fournit une représentation plus complète de l'impact du DEX sur l'état hémodynamique réel des patients. En effet, malgré l'augmentation de fréquence de survenue des bradycardies, le corps parvient à mettre en place des mécanismes compensatoires et à maintenir un état hémodynamique fonctionnel sans entraîner de lésions tissulaires. Par conséquent, le nombre croissant de bradycardies ne peut à lui seul être considéré comme un signal d'alarme pour l'utilisation du DEX chez les nouveau-nés. Ces résultats rassurants sont cohérents avec une revue rétrospective des effets hémodynamiques de la perfusion de DEX chez 50 nouveau-nés et nourrissons atteints de cardiopathie congénitale (46). Dans la littérature, les données traitant de l'impact du DEX sur la survenue de bradycardies chez les patients de néonatalogie sont contradictoires. Par exemple, les résultats d'une étude descriptive concernant l'utilisation du DEX dans une unité de réanimation néonatale de niveau III (19) ont montré que l'incidence de survenue des effets indésirables (bradycardie ou hypotension) ne différait pas entre les prématurés et les

nouveau-nés à terme. Cependant, ils définissaient la bradycardie comme une baisse de la fréquence cardiaque de 20 bpm ou plus par rapport à la ligne de base pendant plus de 2 heures pour tous les patients. Le choix d'un seuil de bradycardie différent dans notre étude pour les nouveau-nés prématurés peut questionner le taux plus élevé de bradycardies retrouvé chez les prématurés par rapport aux nouveau-nés à terme. Cette limite a été définie sur la base de données physiologiques indiquant que la fréquence cardiaque des prématurés est généralement plus rapide que celle des nouveau-nés à terme, mais elle pourrait expliquer pourquoi nos résultats diffèrent de l'étude précédemment citée. Une autre force de notre étude est l'homogénéité des doses de DEX reçues par tous les patients, indépendamment du terme, en appliquant le protocole local habituel. L'impact du DEX sur la stabilité hémodynamique et la survenue de bradycardies conduit à s'interroger sur la dose la plus sûre pour les patients prématurés et à terme. Les données de la littérature sont assez hétérogènes concernant la dose appropriée de DEX (27): les doses de perfusion initiales varient entre 0,2 µg/kg/h (19) et 0,5 µg/kg/h (26), certains centres administrent le DEX avec une dose de charge (12) et d'autres adaptent la dose initiale en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal (47). A notre connaissance, seule une étude comparant différentes doses de perfusion de DEX (0,05 µg/kg/h, 0,1µg/kg/h et 0,2µg/kg/h) administrées à des patients prématurés et à terme a été publiée dans la littérature (30). Leurs résultats ne montrent pas de différence significative sur le plan hémodynamique entre les schémas posologiques ; cependant les résultats pharmacocinétiques retrouvaient une clairance plasmatique ajustée au poids plus faible et une demi-vie d'élimination plus longue chez les nouveau-nés prématurés. Cela indiquerait que, chez ces derniers, des doses plus faibles peuvent être suffisantes pour obtenir le même niveau de sédation et éviter les effets indésirables.

Une autre étude a recherché l'effet dose-dépendant du DEX sur les paramètres hémodynamiques en comparant les incidences de bradycardies et d'hypotensions chez des nouveau-nés ayant reçu une dose maximale de DEX inférieure ou supérieure à 0,5 µg/kg/h, mais sans parvenir à démontrer cet effet (19). Nos résultats sont cohérents avec cette étude ; en effet, notre protocole analgésique prévoit d'introduire le DEX à la posologie de 0,4µg/kg/h quel que soit le terme ou l'âge postnatal du patient, avec une adaptation secondaire dans un délai de 4 heures en fonction des scores de douleur, du NIPE et de la fréquence cardiaque. Par conséquent, certains nouveau-nés ont reçu des doses plus élevées que la dose initiale sans que cela ait un impact négatif sur les paramètres hémodynamiques cliniquement pertinents. L'un des constats majeurs de notre étude est l'amélioration respiratoire après l'initiation du DEX, avec une réduction du nombre de désaturations et une stabilité des valeurs de FiO₂ chez les nouveau-nés à terme et prématurés. Des données contradictoires ont été rapportées dans la littérature concernant l'amélioration ou l'aggravation de l'état respiratoire avec la perfusion de DEX. En effet, une étude prospective récente décrivait une instabilité de la saturation en oxygène peu après le début de l'administration du DEX, principalement chez les patients prématurés, nécessitant une intensification de l'assistance respiratoire et/ou de l'apport en oxygène dans la moitié des cas (34). Toutefois, le DEX est connu pour son effet sédatif sans dépression respiratoire associée contrairement aux opioïdes. Cela est illustré dans la littérature par une étude cas-témoins comparant les effets du DEX par rapport au fentanyl chez des patients prématurés (12). Leurs résultats ont montré que les patients du groupe DEX étaient extubés environ 2 semaines plus tôt que ceux du groupe recevant du fentanyl. La diminution du nombre de désaturations et du support ventilatoire nécessaire observés dans notre étude peuvent être expliqués par la sédation et le confort obtenus grâce au

traitement par DEX, se traduisant par une diminution de la consommation d'oxygène. A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'impact du DEX sur le tonus parasympathique, et indirectement sur le confort, en utilisant le monitoring NIPE. En tant qu'agoniste des récepteurs α_2 adrénergiques, le DEX interagit avec le SNA et déclenche une bradycardie médiée par le baroréflexe (34,48). L'amélioration des valeurs du NIPE après l'introduction du DEX dans notre étude, concomitante à un ralentissement de la fréquence cardiaque confirme l'augmentation du confort et de la sédation liés à l'activation parasympathique associée à l'initiation efficace du DEX.

La transposabilité de nos résultats nécessite de considérer les limites de notre étude, principalement liées à son design puisqu'il s'agissait d'une étude pilote rétrospective monocentrique. Cependant, ce design lui confère un haut degré de reproductibilité dans la prescription et l'administration du DEX, ainsi que dans la collecte des données. De plus, l'interprétation de nos résultats peut être discutée au regard du fait que les nouveau-nés prématurés avaient reçu un traitement opioïde pendant une plus longue période avant l'initiation du DEX et à une dose cumulative plus élevée. En effet, dans notre étude, la plupart des nouveau-nés prématurés nécessitaient une sédation en raison d'une ventilation mécanique prolongée, alors que les patients à terme avaient plus souvent besoin d'une sédation post-chirurgicale. Enfin, seuls les patients recevant un traitement opioïde comme co-analgésique ont été inclus dans la collecte de données, nos résultats ne peuvent donc pas être transposés aux patients traités par benzodiazépines par exemple. D'autres études à partir d'une plus grande cohorte seront nécessaires pour étudier le meilleur schéma posologique de DEX chez les nouveau-nés à terme et prématurés sévèrement malades et pour identifier les facteurs prédictifs de modifications hémodynamiques délétères.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Notre étude observationnelle suggère que l'initiation d'une perfusion continue de DEX avec une dose initiale d'environ 0,4µg/kg/h chez les prématurés et les enfants à terme sous traitement opioïde n'entraîne pas de changements hémodynamiques pertinents malgré une augmentation attendue de l'occurrence des bradycardies. Grâce à l'activation du système parasympathique, le DEX procure à la fois sédation et analgésie, entraînant une modification significative des valeurs du NIPE et de la variabilité de la fréquence cardiaque. Bien que ces résultats renforcent les arguments en faveur de la sécurité d'utilisation du DEX chez les patients de réanimation néonatale, des études supplémentaires avec des données prospectives et un suivi à long terme des patients inclus pour évaluer l'impact du DEX sur leur développement neurologique semblent nécessaires.

REFERENCES

1. Hamers J, Zimmermann L. Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *Swiss Med Wkly*. 18 avr 2009;139(1516):226-226.
2. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am*. août 1989;36(4):795-822.
3. İlhan E, Pacey V, Brown L, Spence K, Gray K, Rowland JE, et al. Neonates as intrinsically worthy recipients of pain management in neonatal intensive care. *Med Health Care Philos*. 1 mars 2021;24(1):65-72.
4. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro AN, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res*. août 2020;88(2):168-75.
5. Eckstein Grunau R. Early pain in preterm infants: A model of long-term effects. *Clin Perinatol*. 1 sept 2002;29(3):373-94.
6. Bouza H. The impact of pain in the immature brain. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 1 sept 2009;22(9):722-32.
7. Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S, et al. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci*. 24 janv 2018;38(4):878-86.
8. Hatfield LA, Murphy N, Karp K, Polomano RC. A Systematic Review of Behavioral and Environmental Interventions for Procedural Pain Management in Preterm Infants. *J Pediatr Nurs*. 2019;44:22-30.
9. Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management. *Semin Perinatol*. mars 2017;41(2):111-6.
10. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 oct 2016;2016(10):CD011219.
11. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 22 mai 2004;363(9422):1673-82.
12. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, Ransom JL, Carlos RQ, Dimaguila MAVT, et al. Dexmedetomidine Versus Standard Therapy with Fentanyl for Sedation in Mechanically Ventilated Premature Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2012;17(3):252-62.
13. Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. *Pediatrics*. mai 2010;125(5):e1208-25.

14. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool - Version 1 (WAT-1). *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* nov 2008;9(6):573-80.
15. Hammer RP, Ricalde AA, Seatriz JV. Effects of opiates on brain development. *Neurotoxicology.* 1989;10(3):475-83.
16. Ricalde AA, Hammer RP. Perinatal opiate treatment delays growth of cortical dendrites. *Neurosci Lett.* 31 juill 1990;115(2):137-43.
17. Kinoshita M, Stempel K, do Nascimento IJB, Vejayaram DN, Norman E, Bruschetti M. Opioids and alpha-2-agonists for analgesia and sedation in newborn infants: protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 20 août 2020;9(1):183.
18. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* déc 2019;46(4):673-92.
19. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A. Dexmedetomidine Use in a Tertiary Care NICU: A Descriptive Study. *Ann Pharmacother.* 1 mai 2019;53(5):464-70.
20. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 27 juin 2019;380(26):2506-17.
21. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. Dexmédétomidine et clonidine : revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* nov 2012;31(11):876-96.
22. Sellas MN, Kyllonen KC, Lepak MR, Rodriguez RJ. Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT.* 2019;24(3):227-33.
23. Tauzin M, Durrmeyer X. Managing neonatal pain in the era of non-invasive respiratory support. *Semin Fetal Neonatal Med.* août 2019;24(4):101004.
24. Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;60:102-16.
25. O'Mara K, Weiss M. Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience. *Am J Perinatol Rep.* juill 2018;08(03):e168-73.
26. Morton SU, Labrecque M, Moline M, Hansen A, Leeman K. Reducing Benzodiazepine Exposure by Instituting a Guideline for Dexmedetomidine Usage in the NICU. *Pediatrics.* nov 2021;148(5):e2020041566.
27. 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*. mai 2022;6(1):e001460.

28. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: Evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm*. 1 janv 2007;64(1):37-44.

29. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc Bayl Univ Med Cent*. janv 2001;14(1):13-21.

30. 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*. févr 2014;164(2):276-282.e3.

31. Dexmédétomidine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dexmedetomidine-23522.html>

32. Shutes BL, Gee SW, Sargel CL, Fink KA, Tobias JD. Dexmedetomidine as Single Continuous Sedative During Noninvasive Ventilation: Typical Usage, Hemodynamic Effects, and Withdrawal. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. avr 2018;19(4):287-97.

33. Stark A, Smith PB, Hornik CP, Zimmerman KO, Hornik CD, Pradeep S, et al. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010–2018. *J Pediatr*. janv 2022;240:66-71.e4.

34. McPherson C, Liviskie CJ, Zeller B, Vesoulis ZA. The Impact of Dexmedetomidine Initiation on Cardiovascular Status and Oxygenation in Critically ill Neonates. *Pediatr Cardiol*. 25 févr 2022;

35. Olsson E, Ahl H, Bengtsson K, Vejayaram DN, Norman E, Bruschetti M, et al. The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. *Pain*. févr 2021;162(2):353-60.

36. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny J, Dehan M, ABU-SAAD H. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. juill 2001;85(1):F36-41.

37. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *PAIN*. 1 févr 2000;84(2):367.


38. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing Distress in Pediatric Intensive Care Environments: The COMFORT Scale¹. *J Pediatr Psychol*. 1 févr 1992;17(1):95-109.

39. Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, Kuissi E, Jeanne M, Rakza T, et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clin J Pain*. 2010;26(9):777-82.

40. Arias MCC, Guinsburg R. Differences between uni- and multidimensional scales for assessing pain in term newborn infants at the bedside. *Clinics*. 1 janv 2012;67(10):1165-70.
41. Butruille L, De jonckheere J, Marcilly R, Boog C, Bras da Costa S, Rakza T, et al. Development of a pain monitoring device focused on newborn infant applications: The NeoDoloris project. *IRBM*. 1 mars 2015;36(2):80-5.
42. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science*. 10 juill 1981;213(4504):220-2.
43. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*. 1 mai 2006;27(2):s130-3.
44. Walas W, Latka-Grot J, Maroszyńska I, Malinowska E, Rutkowska M, Piotrowski A, et al. Newborn Infant Parasympathetic Evaluation Index for the Assessment of Procedural Pain in Nonanesthetized Infants: A Multicenter Pilot Study. *Am J Perinatol*. août 2021;38(S 01):e224-30.
45. Buyuktiryaki M, Uras N, Okur N, Oncel MY, Simsek GK, Isik SO, et al. Evaluation of prolonged pain in preterm infants with pneumothorax using heart rate variability analysis and EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né, neonatal pain and discomfort scale) scores. *Korean J Pediatr*. oct 2018;61(10):322-6.
46. 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*. oct 2012;33(7):1069-77.
47. dexmedetomidine-18022021-2.0.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anmfonline.org/wp-content/uploads/2021/06/dexmedetomidine-18022021-2.0.pdf>
48. Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. α -2 Adrenergic Transmission and Human Baroreflex Regulation. *Hypertension*. mai 2004;43(5):1035-41.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole d'administration DEX

 Propriétaire du document	Adaptation des posologies de dexmédétomidine en réanimation néonatale	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE]
		Version : [P_REVISION]
		Page 1 sur n

Rédaction	Validation
Nom / Prénom : BLOUIN Mathilde / GILLIOT Sixtine Fonction : Interne / Pharmacien	Nom / Prénom : BOUKHRIS Mohamed Riadh Fonction : Praticien Hospitalier

Périmètre d'application :
Clinique de médecine néonatale

Présentation du médicament

- Nom commercial: Dexdor®
- Indications : sédation et antalgie chez les nouveau-nés, seul ou en association avec un opioïde
- Voie d'administration : intraveineuse en perfusion continue

Initiation du traitement

- Débuter en perfusion continue à 0,4µg/kg/h

Adaptation de posologie

1. SELON CONFORT

- Si EDIN > 5 ou NeoComfort > 18 : augmenter le débit par paliers de 0,2 µg/kg/h, jusqu'à une **dose maximale de 1,4 µg/kg/h**.
- Si EDIN < 4 ou NeoComfort < 11 : **diminuer prioritairement la morphine (ou le sufentanil)** jusqu'à arrêt puis le dexdor par paliers de 0,2 µg/kg/h.

2. SELON FREQUENCE CARDIAQUE

- **Nouveau-né à terme** : diminuer le débit de 0,2 µg/kg/h si FC < 80 bpm.
- **Nouveau-né prématuré** : diminuer le débit de 0,2 µg/kg/h si FC < 90 bpm.

AUTEUR(E) : Nom : BLOUIN

Prénom : Mathilde

Date de soutenance : 10/03/2023

Titre de la thèse : « Évaluation de l'utilisation de dexmédétomidine administrée en perfusion continue à visée antalgique dans un service de réanimation néonatale : étude rétrospective »

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : *Néonatalogie*

DES + FST/option : *Pédiatrie - option Néonatalogie*

Mots-clés : dexmédétomidine, douleur, bradycardie, nouveau-né, NIPE

Introduction : L'utilisation de dexmédétomidine (DEX) à visée antalgique chez des nouveau-nés hospitalisés dans les unités de soins intensifs néonataux est en expansion. Son intérêt repose sur son effet antalgique sans syndrome de sevrage ni dépression respiratoire, à l'inverse des opioïdes. Cependant, ses effets hémodynamiques sont peu caractérisés chez les nouveau-nés. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'initiation d'un traitement en perfusion continue par DEX sur le nombre de bradycardies chez des patients hospitalisés en réanimation néonatale.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective conduite dans un service de réanimation néonatale (maternité de niveau III) entre décembre 2021 et mai 2022. Les effets hémodynamiques du DEX ont été évalués à partir du recueil quantitatif des bradycardies, désaturations et hypotensions détectées par le scope dans les 8 heures précédent et les 24 heures suivant l'introduction du DEX. La co-prescription d'opioïdes, leur dose cumulée au moment de l'introduction du DEX, les données descriptives de la population (âge, poids, terme, mode de ventilation) et le score Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) ont été recueillis pour affiner l'analyse. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 22.0.

Résultats : Les données de 37 enfants ont été collectées, 86% des patients étaient traités par morphine en association avec le DEX. En comparant le nombre total de bradycardies 8h avant (H-8/H0) l'introduction de DEX (médiane 0, IQR 0 - 1) avec les périodes H0/H8 (médiane 1, IQR 0 - 5), H8/H16 (médiane 2, IQR 0 - 6,5) et H16/H24 (médiane 2, IQR 0 - 9), on démontrait une augmentation statistiquement significative ($p < 0,001$) du nombre de bradycardies après l'introduction de DEX, en particulier chez les prématurés. Les mêmes analyses effectuées sur les autres paramètres hémodynamiques et respiratoires ne révélaient pas de différence significative. Parmi les 11 patients monitorés par NIPE, on observait une variation significative avec tendance à la diminution de la fréquence cardiaque, simultanément à une augmentation progressive de la valeur du NIPE.

Conclusion : Cette étude suggère que le DEX prescrit en co-antalgique de la morphine, tend à augmenter le nombre de bradycardies sans retentissement hémodynamique cliniquement pertinent. Ce phénomène semble être associé à une augmentation de l'activité parasympathique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent STORME

Assesseurs : Madame la Docteure Sixtine GILLIOT, Monsieur le Docteur Julien DE JONCKHEERE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mohamed Riadh BOUKHRIS