

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluer les impacts à court et moyen termes de la
sédation-analgésie chez les nouveau-nés atteints
d'encéphalopathie anoxo-ischémique**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2023
à 18h00 au pôle formation

Par Clément BASSE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Mohamed Riadh BOUKHRIS

Madame la Docteure Émilie BOUREL-PONCHEL

Madame la Docteure Laurence CHATON

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Florence FLAMEIN

Avertissement

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

Sigles

ACP PCA	Analyse par Composante Principale <i>Principal Component Analysis</i>
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
aEEG	<i>amplitude integrated Electroencephalogram</i>
AG GA	Age Gestationnel <i>Gestational Age</i>
ALAT	<i>ALanine AminoTransferase</i>
ARR	<i>Absolute Risk Reduction</i>
ASAT	<i>ASpartate AminoTransferase</i>
ATP	<i>Adenosine Tri-Phosphate</i>
AVBI	Accouchement par Voie Basse Instrumentale
AVBNI	Accouchement par Voie Basse Non Instrumentale
cEEG	<i>conventional Electroencephalogram</i>
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CO₂	<i>Carbone DiOxide</i>
CYP2A6	<i>CYtochrome P450 2A6</i>
CYP3A4	<i>CYtochrome P450 3A4</i>
DS SD	Déviation Standard <i>Standard Deviation</i>
EAI HEI	Encéphalopathie anoxo-ischémique <i>Hypoxic-Ischemic Encephalopathy</i>
EEG	Électroencéphalogramme
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
GREEN	<i>Group of Reflection and Evaluation of the Environment of New-borns</i>
HT TH	Hypothermie Thérapeutique <i>Therapeutic Hypothermia</i>
IC95	Intervalle de Confiance à 95%
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
N	Normale
NIDCAP	<i>Neonatal Individualized Developmental Care Assessment Program</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
N-PASS	<i>Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale</i>
OR	<i>Odds-Ratio</i>
PEA AEP	Potentiels Évoqués Auditifs <i>Auditory Evoked Potentials</i>
pH	potentiel Hydrogène <i>potential of Hydrogen</i>
PN	Poids de Naissance
Q1, Q3	1 ^{er} Quartile, 3 ^{ème} Quartile
SA	Semaines d'Aménorrhée
SFN	Société Française de Néonatalogie
UMR	Unité Mixte de Recherche
WPPSI-IV	<i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Version</i>

Sommaire

Avertissement.....	3
Remerciements	4
Sigles.....	8
Sommaire	10
Préambule	13
Introduction.....	14
1 Encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né.....	14
1.1 Physiopathologie	14
1.2 Épidémiologie.....	15
1.3 Situations à risque d'hypoxie per natale	15
1.4 Diagnostic.....	16
1.5 Traitement	19
1.6 Évaluation du pronostic	20
1.6.1 Clinique.....	20
1.6.2 Électrophysiologique.....	20
1.6.3 IRM et spectro-IRM cérébrale	21
2 Sédation-analgésie chez les nouveau-nés atteints d'EAI bénéficiant d'une hypothermie thérapeutique.....	21
2.1 Physiopathologie du stress durant l'hypothermie thérapeutique	22
2.2 Physiopathologie de la douleur durant l'hypothermie thérapeutique	22
2.3 Impact de la sédation-analgésie médicamenteuse sur le cerveau du nouveau-né après l'hypoxie-ischémie.....	23
2.4 Impact de l'hypothermie thérapeutique sur la pharmacocinétique des différentes molécules utilisées	24
2.5 Approches non pharmacologiques	24
2.6 Thérapeutiques médicamenteuses utilisées durant l'hypothermie thérapeutique	25
2.6.1 Utilisation des opioïdes durant l'hypothermie thérapeutique	25
2.6.2 Utilisation de la dexmedetomidine durant l'hypothermie thérapeutique	26
2.6.3 Utilisation des benzodiazépines durant l'hypothermie thérapeutique....	27
2.7 Évaluation du degré d'inconfort et de sédation.....	27
2.8 Évaluation du syndrome de sevrage	30
3 Problématique	32

Abstract en anglais	33
Article en Anglais	34
1 Introduction.....	34
2 Material and methods	35
2.1 Study design.....	35
2.1.1 Type of study	35
2.1.2 Inclusion/exclusion criteria	35
2.1.3 Main outcome	36
2.1.4 Secondary outcomes	36
2.1.5 Enrolment of patients	36
2.1.6 Data collection	36
2.2 Data Analysis.....	36
2.3 Statistical analysis	37
2.4 Regulatory framework	38
3 Results	38
3.1 Flowchart.....	38
3.2 Description of patients	39
3.3 Primary outcome analysis	44
3.4 Secondary outcomes analysis.....	45
3.4.1 Secondary outcome no. 1	45
3.4.2 Secondary outcome no. 2	45
3.4.3 Secondary outcome no. 3	46
4 Discussion	55
4.1 Key results.....	55
4.2 Discussion of the results.....	56
4.3 Discussion of the method	57
4.4 Perspectives / Clinical Significance	57
4.5 Conclusion.....	58
5 Conflicts of interest.....	58
6 Acknowledgements	58
7 Supplementary materials.....	58
Conclusion en Français	59
Liste des tables.....	60
Liste des figures	61
Références	62

Annexe 1 75

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une conclusion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR : PRMX9601403C

Introduction

1 Encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né

L'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né (EAI) est la traduction clinique d'une altération de la fonction cérébrale, après une hypoxie due à un événement indésirable prénatal et/ou périnatal.

1.1 Physiopathologie

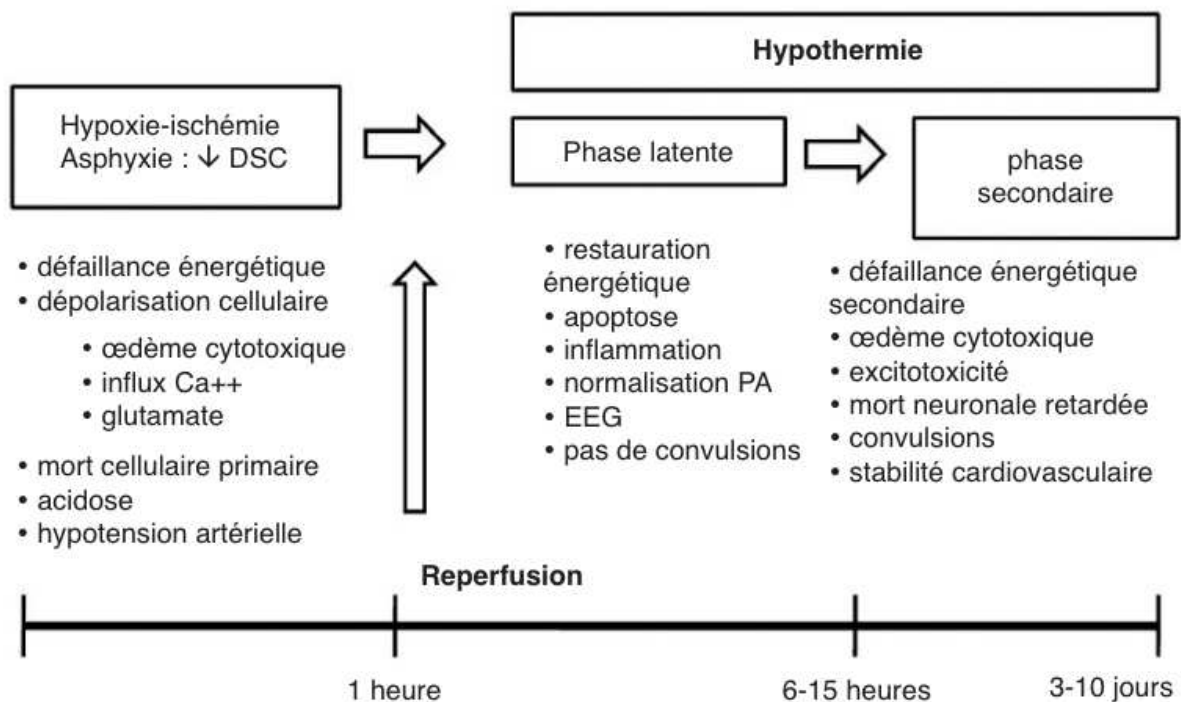


Figure 1. Les différentes étapes de l'encéphalopathie anoxo-ischémique (d'après [1])

Ca⁺⁺ : ions calcium ; DSC : débit sanguin cérébral ; PA : pression artérielle ; EEG : électroencéphalogramme

Sur le plan cellulaire, comme illustré ci-dessus (Figure 1), il est commun de distinguer deux étapes dans l'évolution de l'EAI [1].

La première étape, aiguë, correspond à l'hypoxie-ischémie induite par l'évènement indésirable. L'hypoperfusion cérébrale initiale induit une défaillance énergétique primaire. La cellule n'est plus en mesure de produire de l'adénosine triphosphate (ATP, métabolite énergétique) via le métabolisme oxydatif mitochondrial. Il s'en suit une dépolarisation de la cellule cérébrale, entraînant un œdème cytotoxique, une accumulation intracellulaire de calcium et de glutamate. Le glutamate, excitateur, stimule les récepteurs membranaires N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), aboutissant à une entrée supplémentaire de calcium dans la cellule. Cet excès de calcium intracellulaire aboutit au processus de mort cellulaire, soit via une nécrose (accumulation rapide de calcium intracellulaire, en cas d'ischémie sévère), soit via une

apoptose (accumulation lente de calcium intracellulaire, en cas d'ischémie moins sévère ou prolongée) [2–4].

La deuxième étape, subaiguë, correspond à la reperfusion. Elle est séparée en deux phases : une phase latente et une phase secondaire. Durant la phase latente, il est observé, au sein de la cellule, une période d'inflammation et d'apoptose avec une régularisation du potentiel hydrogène (pH) intracellulaire, une réduction de l'œdème cytotoxique, une diminution du taux intracellulaire de glutamate et une augmentation du taux d'ATP. Durant cette phase, sur le plan clinique, il est observé une normalisation de la pression artérielle, une absence de convulsion avec sur le plan électroencéphalographique une activité cérébrale globalement déprimée [5,6]. Il est ensuite observé une phase de défaillance énergétique secondaire. Celle-ci correspond à un nouveau défaut du métabolisme oxydatif mitochondrial. Aboutissant, comme lors de la phase initiale, aux mêmes conséquences sur le plan cellulaire avec in fine un état pro-excitateur, à l'origine de la possible survenue de convulsions [7,8]. Cette phase peut durer plusieurs jours, sa sévérité est fortement corrélée au devenir neurologique à 1 et 4 ans [9].

1.2 Épidémiologie

L'incidence de l'EAI dans le monde est de 1 à 8 pour 1000 naissances vivantes [10,11]. Avec dans les pays à revenu élevé, une incidence proche de 1 à 2 pour 1000 naissances vivantes [12–14]. En France, d'après une étude régionale, la prévalence d'EAI modérée ou grave a été estimée à 0,86 pour 1000 naissances vivantes [15].

Le pronostic reste sombre. D'après une méta-analyse datant de 2010, la prévalence à 3 ans, d'un décès, d'une paralysie cérébrale ou d'un retard de développement psychomoteur (- 2 DS) était de 47 % (95% CI 36 à 57) [16]. Dans la petite enfance, la prévalence d'une épilepsie serait de 10 à 12 %, celle d'une hypoacousie ou d'une surdité serait de 9 % et celle d'un déficit visuel serait de 26 % [17–19].

La diminution de l'incidence de cette pathologie et l'amélioration de son pronostic restent d'actualité. Celles-ci sont conditionnées par quatre facteurs. Le premier étant le repérage des situations à risque d'hypoxie durant la période entourant l'accouchement. La seconde étant la reconnaissance de l'EAI et l'évaluation de sa sévérité. La troisième étant sa prise en charge thérapeutique. Et la dernière étant l'évaluation de son pronostic à moyen et long termes.

1.3 Situations à risque d'hypoxie per natale

Le repérage des grossesses à risque d'hypoxie per natale est un problème de longue date [20–24]. Des facteurs en ante partum et en per partum ont été identifiés. La présence de fièvre ou d'un syndrome infectieux maternel, la position occipito-postérieure, une hémorragie maternelle, des convulsions maternelles, une rupture utérine, une hémorragie du cordon, la procidence du cordon, un hématome rétro-placentaire, un accouchement en dehors d'une maternité, un accouchement par voie basse instrumental ou une césarienne en urgence sont des facteurs associés à l'EAI [25].

Ces facteurs peuvent être à l'origine d'une altération sévère des échanges sanguins et donc gazeux au niveau de l'interface placentaire. Il en résulte une hypoxie fœtale sévère. Si l'hypoxie perdure, le fœtus passe d'un métabolisme aérobie à un

métabolisme anaérobie, entraînant la production de lactates. Cette accumulation de lactates entraîne l'utilisation des réserves en bicarbonates, substances tampons, aboutissant in fine à une acidose métabolique.

La surveillance du rythme cardiaque fœtal en continu fait partie des bonnes pratiques énoncées par la Haute Autorité de Santé (HAS) [26]. En effet, il s'agit d'un critère déterminant pour dépister une hypoxie per natale. On distingue des tracés à risque faible, modéré, important ou majeur d'acidose. La bradycardie fœtale, la perte de la variabilité prolongée ou le rythme sinusoïdal figurent parmi les tracés à risque important ou majeur d'acidose. L'analyse du rythme cardiaque fœtal est une méthode satisfaisante de dépistage de l'acidose métabolique, puisqu'elle a une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative [27]. Cependant elle manque de spécificité et de valeur prédictive positive, c'est pourquoi nombre de nouveau-nés peuvent présenter une bonne adaptation à la vie extra-utérine malgré des anomalies du rythme cardiaque fœtal. En complément, les équipes de naissance peuvent s'aider de la mesure du pH et du dosage des lactates sur prélèvement sanguin capillaire au scalp ou plus fréquemment sur prélèvement sanguin veineux et artériel au cordon ombilical [27].

1.4 Diagnostic

En post partum, pour rattacher un tableau neurologique aigu à une étiologie hypoxique, il convient pour le pédiatre de s'appuyer sur des critères diagnostiques validés internationalement. Ceux-ci sont issus des échelles cliniques de Sarnat [28] ou d'Amiel-Tison [29], prédictives de la morbi-mortalité à court terme. Ou de l'échelle de Thompson [30,31], prédictive de la morbi-mortalité à 12 et 24 mois.

Table 2.—Distinguishing Features of the Three Clinical Stages of Postanoxic Encephalopathy in the Full-Term Newborn Infant			
	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Level of consciousness	Hyperalert	Lethargic or obtunded	Stuporous
Neuromuscular control			
Muscle tone	Normal	Mild hypotonia	Flaccid
Posture	Mild distal flexion	Strong distal flexion	Intermittent decerebration
Stretch reflexes	Overactive	Overactive	Decreased or absent
Segmental myoclonus	Present	Present	Absent
Complex reflexes			
Suck	Weak	Weak or absent	Absent
Moro	Strong; low threshold	Weak; incomplete; high threshold	Absent
Oculovestibular	Normal	Overactive	Weak or absent
Tonic neck	Slight	Strong	Absent
Autonomic function	Generalized sympathetic	Generalized parasympathetic	Both systems depressed
Pupils	Mydriasis	Miosis	Variable; often unequal; poor light reflex
Heart rate	Tachycardia	Bradycardia	Variable
Bronchial and salivary secretions	Sparse	Profuse	Variable
Gastrointestinal motility	Normal or decreased	Increased; diarrhea	Variable
Seizures	None	Common; focal or multifocal	Uncommon (excluding decerebration)
Electroencephalogram findings	Normal (awake)	Early: low-voltage continuous delta and theta. Later: periodic pattern (awake). Seizures: focal 1-to 1½-Hz spike-and-wave	Early: periodic pattern with isopotential phases. Later: totally isopotential
Duration	Less than 24 hr	Two to 14 days	Hours to weeks

Figure 2. Échelle de Sarnat (d'après [28])

L'échelle de Sarnat (Figure 2) définit 3 stades de sévérité : le stade 1 de bon pronostic, le stade 2 avec 25 % de mauvais pronostic et le stade 3 avec quasi 100 % de mauvais pronostic [28].

L'échelle d'Amiel-Tison est similaire à celle de Sarnat, en sous-divisant les stades 2, selon la présence ou non de convulsions, et 3, selon la présence ou non des réflexes du tronc cérébral [29].

L'échelle de Sarnat, qui demeure la principale utilisée [1], a été adaptée pour la pratique clinique (Figure 3) et permet de définir une encéphalopathie comme modérée ou sévère selon le tableau suivant :

	Normal	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie sévère
Conscience	<i>bébé bien présent quand ouvre les yeux : regarde, fixe, suit la cible</i>	bébé peu présent si ouvre les yeux : regard dans le vague	comateux
1- Activité motrice globale	<i>harmonieuse, variée</i>	pauvre ou agitation mouvements stéréotypés : boxe, pédalage	absente ou trémulations de décortication
2- Posture	<i>normale</i> <i>flexion des 4 membres</i>	extension des membres flexion distale	décérébré enroulement des membres supérieurs
3- Tonus axial Tonus périphérique	<i>normal</i> <i>ou hypotonie modérée</i> <i>bonne ouverture des mains</i>	hypotonie franche mains et pieds crispés	flaccide flaccide
4- Succion	<i>efficace</i>	faible ou mâchonnements sans aspiration	absente
5- SNA Pupilles	<i>normales, réactives</i>	myosis	mydriase aréactive
FC	<i>normale, modulée</i>	lente	immuable
Respiration	<i>normale</i>	périodique ou hyperventilation	apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) <i>A examiner si conscience altérée</i>	<i>présents</i>	présents	abolis
6- Convulsions	absentes	+/- présentes	+/- présentes

Figure 3. Échelle de Sarnat adaptée à la pratique clinique (d'après [32])

En France, pour identifier les sujets avec EAI qui relèvent d'une hypothermie thérapeutique, une évaluation clinique (avec le score de Sarnat), biologique et un électroencéphalogramme conventionnel (cEEG) ou un électroencéphalogramme d'intégration d'amplitude (aEEG) sont nécessaires [1]. Les recommandations de la Société Française de Néonatalogie détaillent 3 critères déterminant la mise en HT :

- A) nouveau-nés de > 36 SA, de > 1800 g, contexte d'asphyxie périnatal ET Apgar < 5 à 10 minutes ou réanimation néonatale de > 10 minutes, ou pH < 7 ou lactate > 11mmol/L
- B) encéphalopathie modérée à sévère selon le score de Sarnat

Si les critères A et B sont remplis, l'enfant doit être placé en hypothermie passive entre 33 et 35°C et transféré dans le centre de référence le plus proche pour une évaluation neurophysiologique, permettant d'établir le critère C :

- C) cEEG ou/et aEEG de 30 minutes minimum au moins 1h après la naissance avec score de sévérité d'encéphalopathie post-anoxique modérée à sévère (selon les classifications françaises du cEEG et de l'aEEG [32,33]).

1.5 Traitement



Figure 4. Installation d'un nouveau-né pendant une hypothermie corporelle totale (d'après [34])

L'hypothermie corporelle totale (HT) est la stratégie neuroprotectrice recommandée depuis 2010 par la Société Française de Néonatalogie (SFN) [35]. Plusieurs études randomisées contrôlées ont documenté son efficacité sur l'EAI modérée ou sévère, avec un nombre de sujets à traiter de 6-7 pour prévenir le décès ou un retard de développement psychomoteur modéré à grave chez un nouveau-né. Avec l'utilisation standardisée de l'hypothermie thérapeutique, le taux de mortalité et de morbidité neurodéveloppementale dans l'EAI modérée à sévère a varié de 45 % dans les essais initiaux à 29 % dans les essais plus récents [36–38].

Celle-ci doit commencer dans les 6 heures suivant la naissance. Comme explicité dans le paragraphe [Physiopathologie](#), un intervalle libre de quelques heures est défini. Il est donc crucial d'intervenir dans les premières heures de vie pour limiter l'apparition de lésions cérébrales secondaires par mort neuronale retardée.

Des critères d'inclusion en hypothermie sont nécessaires et sa réalisation est standardisée [35]. Le nouveau-né est progressivement et de manière contrôlée refroidi jusqu'à une température rectale de 33,5°C. Celle-ci est maintenue pendant 72h via un générateur thermorégulateur et une combinaison corporelle ([Figure 4](#)).

Il est essentiel de souligner que l'hypothermie thérapeutique, bien qu'elle soit un élément clé des soins chez les nouveau-nés atteints d'EAI, n'est qu'un volet des soins. Il convient également de fournir une analgésie et une sédation appropriées, de détecter et de traiter les crises convulsives cliniques ou électrocliniques, de corriger les perturbations métaboliques (natrémie, glycémie, calcémie, magnésémie), d'éviter l'hypocapnie, d'éviter l'hypoxémie et l'hypotension, et de fournir des apports appropriés [39].

1.6 Évaluation du pronostic

Le pronostic est une préoccupation légitime et rapide des parents et de l'équipe soignante. Au-delà du décès, de la paralysie cérébrale, les nouveau-nés atteints d'EAI peuvent souffrir de troubles des apprentissages, d'épilepsie, d'hypoacousie ou de surdité, d'une altération de la vision ou d'une cécité [16–19,40–42].

Son évaluation va permettre de prodiguer des soins neuroprotecteurs adéquats, d'initier des soins de réadaptation précoces ou de discuter de soins palliatifs. Elle s'appuie sur différents facteurs cliniques, électrophysiologiques et d'imagerie.

1.6.1 Clinique

Le délai de récupération et l'évaluation clinique régulière, aidée par les scores cliniques évoqués dans [Diagnostic](#), vont permettre de prédire la morbidité et la mortalité à court terme et à 12 et 24 mois.

1.6.2 Électrophysiologique

Une classification fondée sur des signes d'électroencéphalographie conventionnelle, joue un rôle important dans le pronostic pour l'évaluation de la sévérité des lésions anoxo-ischémiques cérébrales [43,44]. Une étude régionale récente, ayant étudié le tracé d'électroencéphalographie conventionnelle en monitoring vidéo-EEG de longue durée (durant toute la période d'hypothermie et de réchauffement), a objectivé plusieurs facteurs pronostiques. Une activité de fond gravement altérée et/ou la persistante et/ou l'apparition de convulsions au cours de la deuxième journée, étaient hautement prédictifs de décès ou de mauvais pronostic neurodéveloppemental à 2 ans [45]. Alors qu'une récupération au cours des 48 heures vers un tracé EEG normal ou avec des anomalies légères prédisait un bon pronostic neurodéveloppemental [45].

Une version simplifiée de cette technique, l'EEG d'amplitudes (aEEG) est communément utilisée en Europe [32]. L'aEEG nécessite la pose de 2 ou 3 électrodes (souvent en regard des régions centrales ou pariétales, de façon bilatérale) avec un signal brut filtré entre 2 et 15 Hz et compressé dans le temps, et une interprétation limitée à quelques paramètres (largeur de la bande d'amplitude, norme basse supérieure à 5 microvolts, norme haute supérieure à 10 microvolts pour un tracé non discontinu, des fluctuations évoquant une cyclicité de sommeil). L'aEEG nécessite toutefois également une expertise du réanimateur néonatal, et du fait de sa sensibilité aux artéfacts, il doit toujours être couplé à un tracé EEG brut. Bien utilisé, il permet au réanimateur néonatal de détecter d'éventuelles crises au lit du patient, de suivre la réponse au traitement et l'évolution du tracé sur plusieurs jours. Cette évolution, dont l'amélioration du tracé à h24 et h48, apparaît comme un critère majeur pour le pronostic neurodéveloppemental à 12 et à 18 mois [31,46–48].

Le tracé électroencéphalographique peut-être modifié par les traitements médicamenteux. La morphine et le fentanyl peuvent provoquer ou majorer les discontinuités (marqueur pronostique significatif), faire perdre la cyclicité du sommeil (marqueur de bon pronostic), la morphine peut provoquer des ondes aiguës abondantes, ces effets diminuent avec la répétition des doses et disparaissent après la fin du traitement [49]. Le midazolam peut également provoquer des discontinuités voir un tracé de « burst suppression » (bouffées paroxystiques d'activité entrecoupées de silence électrique), il peut également modifier l'amplitude du tracé [50,51]. Les

thérapeutiques utilisées peuvent donc interférer avec l'évaluation du pronostic. Ainsi l'aggravation du tracé électroencéphalographique à h48, après une amélioration à h24, peut-être en lien avec une potentielle iatrogénie de la sédation-analgésie.

1.6.3 IRM et spectro-IRM cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est un outil essentiel pour l'évaluation du pronostic [46,52–55]. Comme l'a recensé la cohorte LyTONEPAL, les lésions cérébrales sont diffuses et n'épargnent aucune région. Cependant, les noyaux gris centraux, les thalami, le cortex et la substance blanche semblent plus fréquemment atteints. Ces régions essentielles pour le développement psychomoteur semblent ainsi les plus vulnérables à l'hypoxie [56]. Alors que le gold standard était l'étude des séquences T1/T2 pendant la deuxième semaine de vie, avec la cotation du score de Barkovitch [57,58]. L'étude de la séquence de diffusion B1000, via la mesure du coefficient apparent de diffusion (ADC), durant la première semaine de vie semble être autant performante [59].

La spectroscopie par résonance magnétique (spectro-IRM), qui analyse les différents métabolites cérébraux en fonction de leur fréquence de résonance, a été étudiée dans le cadre de l'encéphalopathie anoxo-ischémique. Les rapports lactate/N-acétylaspartate au niveau des noyaux gris centraux et des thalami semblent être un bon marqueur pronostic [60,61].

Ainsi, d'après une méta-analyse, les facteurs pronostiques les plus pertinents semblent être : l'atteinte du bras postérieur de la capsule interne en T1/T2, une valeur diminuée du coefficient ADC au niveau thalamique, un rapport lactate/N-acétylaspartate augmenté au niveau des noyaux gris centraux et des thalami [59]. L'IRM précoce semble plus prédictive que l'IRM réalisée après la première semaine de vie [62].

2 Sédation-analgésie chez les nouveau-nés atteints d'EAI bénéficiant d'une hypothermie thérapeutique

La gestion de la sédation et de l'analgésie (SA) au sein de cette population est une part importante des soins. Bien que cette gestion soit variable selon les nouveau-nés, l'utilisation appropriée de la sédation est importante pour une bonne qualité de soin en prévenant la survenue de stress et de possibles frissons.

La prévention du stress et de la douleur est considérée comme un élément permettant de limiter d'autres lésions cérébrales durant cette période de vulnérabilité [63,64].

Cependant, les thérapeutiques médicamenteuses couramment utilisées pour la sédation et l'analgésie peuvent modifier profondément le développement cérébral chez les nouveau-nés atteints d'EAI. C'est pourquoi les traitements pharmacologiques doivent être utilisés de façon la plus sélective possible pour minimiser leurs effets secondaires propres ou cumulés.

2.1 Physiopathologie du stress durant l'hypothermie thérapeutique

La plupart des mammifères qui n'hibernent pas, dont les êtres humains, sont homéothermes, ce qui signifie que la température de leur corps est finement régulée et peut-être maintenue au-dessus des températures extérieures. Cette régulation passe par des procédés chimiques et physiologiques qui sont optimaux à une température de 37°C pour l'être humain. Les récepteurs impliqués dans la régulation thermique sont répartis dans le corps et sont en lien avec l'hypothalamus. La peau, les tissus thoraciques et abdominaux, la moelle spinale, et l'encéphale (hors hypothalamus), participent à chacun environ 20% de cette thermorégulation autonome. Cette thermorégulation est efficace dans la plupart des environnements, de sorte que la température corporelle ne varie que de quelques dizaines de degrés. La baisse de la température corporelle, lors de l'immersion dans l'eau froide ou lors d'une anesthésie générale, affecte cette homéostasie. La baisse graduelle de la température corporelle, entraîne d'abord une vasoconstriction, puis une thermogénèse sans frisson puis avec frissons chez les adultes et les enfants [65,66].

Chez le nouveau-né, l'hypothermie entraîne : une vasoconstriction, une bradycardie, une diminution du débit cardiaque de 7 % par °C, une diminution du métabolisme de base de 5 à 8 % par °C, une réduction de la production de CO₂ et une plus grande dissolution du CO₂ dans le sang [67]. Ces changements peuvent ainsi affecter le flux sanguin cérébral [68]. Il a également été démontré que l'hypothermie réduit la période de sommeil calme [69]. De plus, les effets sur les tissus gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (cf. infra). Au contraire de l'adulte, lors d'une hypothermie induite, les nouveau-nés utilisent principalement la thermogénèse sans frisson, issue des graisses brunes [70]. Par conséquent, la myorelaxation pharmacologique, nécessaire au maintien des températures cibles pendant la procédure chez les adultes, n'est pas extrapolable aux nouveau-nés. Ainsi, celle-ci devrait être évitée, en l'absence de données favorables dans la littérature, ce d'autant qu'elle peut altérer l'évaluation clinique neurologique [71].

Des données issues d'études expérimentales sur des brebis, mammifères utilisant également la thermogénèse du tissu adipeux brun, ont mis en évidence une élévation persistante des taux de cortisol plasmatique après une hypoxie, ce qui pourrait témoigner d'un stress physiologique important [72].

2.2 Physiopathologie de la douleur durant l'hypothermie thérapeutique

Les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale peuvent subir jusqu'à 10 à 15 interventions douloureuses par jour [73,74].

Il a été observé que la douleur entraînait des variations hémodynamiques, une augmentation de la dépense énergétique totale, des changements de comportement, des troubles du sommeil et une moins bonne tolérance de l'alimentation [75]. Ces conséquences peuvent entraîner des complications et prolonger la durée d'hospitalisation [76].

De plus, l'exposition répétée à la douleur sur un cerveau immature peut abaisser le seuil de nociception, entraînant par conséquent une sensibilité accrue

aux événements douloureux suivants [77]. Les études observationnelles, réalisées chez des nouveau-nés prématurés, ont objectivé une possible persistance de ce phénomène au-delà de la période néonatale [78,79]. D'autres études, réalisées dans cette même population, ont établi un lien entre l'exposition à la douleur pendant les soins et la maturation cérébrale, en particulier du thalamus [80–82]. Cependant, cette association est moins significative pour les âges gestationnels proches du terme, rendant l'extrapolation au nouveau-né à terme délicate [82].

2.3 Impact de la sédation-analgésie médicamenteuse sur le cerveau du nouveau-né après l'hypoxie-ischémie

Des données, issues d'études expérimentales sur des porcelets, suggèrent que l'hypothermie thérapeutique ne serait pas neuroprotectrice en l'absence de sédation [83], et donc que le stress de l'hypothermie peut interférer avec les bénéfiques neuroprotecteurs. Cependant, d'autres données, issues d'études expérimentales chez les rongeurs et les primates, suggèrent que l'exposition aux sédatifs et aux analgésiques a des effets délétères à long terme sur un cerveau en développement [84].

Chez le rongeur, il a été objectivé qu'un antagonisme des récepteurs cérébraux NMDA, même pendant quelques heures, à la fin de la vie fœtale ou au début de la vie néonatale, déclençait une neurodégénérescence apoptotique généralisée [85]. Cela met en évidence le rôle critique de la neurotransmission excitatrice du glutamate à médiation NMDA dans la régulation de la survie des neurones en développement, et le besoin de prudence dans la modulation de ces voies dans la pratique clinique [71,85]. Chez le raton de 7 jours, une exposition durant 6 heures à des médicaments tels que le midazolam, le monoxyde d'azote, l'isoflurane a mené à une neurodégénérescence apoptotique généralisée, à un déficit dans la fonction synaptique de l'hippocampe, et à des troubles de la mémoire, persistant jusqu'à l'âge adulte [86]. Les études expérimentales chez le rongeur indiquent que les sédatifs (p. ex., benzodiazépines) et les anesthésiques (p. ex., kétamine, propofol), qui inhibent l'excitation induite par les récepteurs NMDA et/ou qui améliorent l'effet inhibiteur de la voie de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ont des effets négatifs au-delà de l'apoptose neuronale et ont été associés à la dégénérescence oligodendrogliale, à la suppression de la neurogenèse et à l'inhibition du développement synaptique [85]. Ces changements dans le cerveau ont des effets durables sur la cognition et le comportement [85]. Chez le porcelet, l'administration intraveineuse de fentanyl durant 24 heures a augmenté l'apoptose dans la couche cellulaire granulaire interne du cervelet [87]. Ces études expérimentales concordent avec des études épidémiologiques qui établissent un lien entre l'anesthésie générale pour la chirurgie et les résultats cognitifs à long terme chez les jeunes enfants [84]. Cependant, un essai randomisé multicentrique international n'a pas mis en évidence de lien entre une anesthésie générale de moins d'une heure au début de la petite enfance et les résultats neurodéveloppementaux à l'âge de 5 ans [88]. Il est donc crucial de prendre en compte la durée, le degré et le contexte d'exposition.

Chez les nouveau-nés prématurés, il semblerait y avoir une certaine spécificité régionale de chaque molécule : midazolam + hippocampe, morphine + cervelet, fentanyl + cervelet [89].

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, la prudence s'impose devant les interactions complexes entre la sédation-analgésie pharmacologique, le stress,

l'hypothermie thérapeutique et les lésions cérébrales sur un cerveau en développement.

2.4 Impact de l'hypothermie thérapeutique sur la pharmacocinétique des différentes molécules utilisées

L'EAI fait partie d'une hypoxie-ischémie globale, durant laquelle surviennent souvent des atteintes multi-viscérales. L'incidence des atteintes hépatiques et rénales aiguës est estimée à respectivement 60 % et 40 % des nouveau-nés atteints d'EAI [39]. Or, ces organes jouent tous deux un rôle vital dans le métabolisme et l'élimination des médicaments.

Différentes études cliniques, réalisées au sein de cette population avant l'ère de l'hypothermie thérapeutique, ont objectivé des modifications significatives de la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par le foie tel que le phénobarbital et/ou éliminés par le rein telle que la gentamicine avec une clairance de 44 à 53 % inférieure à celle des nouveau-nés sains d'âge gestationnel similaire [90]. Ces études soulignent l'impact des atteintes multi organes sur la pharmacocinétique des thérapeutiques médicamenteuses dans cette population.

Basées sur le même modèle, d'autres études cliniques, réalisées au sein de cette population à l'ère de l'hypothermie thérapeutiques, ont précisé la pharmacocinétique de plusieurs médicaments. Il a été objectivé une réduction de la clairance médicamenteuse, avec pour conséquence la diminution des posologies nécessaires pour obtenir le même effet [90–92]. Celles-ci ont objectivé, entre les nouveau-nés, une grande variation de la clairance pour un médicament donné. Cela pourrait être, en partie, le reflet des divers degrés d'atteintes hépatiques et rénales dans cette population [71]. A titre d'exemple, une étude a observé une corrélation négative entre les taux sériques de créatinine à J2 et la clairance de la gentamicine, médicament à élimination rénale [93]. De même, une étude a observé une corrélation négative entre les taux sériques des enzymes hépatiques et la clairance de la morphine et du midazolam, médicaments métabolisés par le foie [90]. De plus, les paramètres pharmacocinétiques varient dans le temps. D'une part car le foie et les reins mûrissent rapidement dans les premières semaines chez les nouveau-nés à terme [94]. D'autre part car ces organes récupèrent leur fonction quelques jours après l'atteinte initiale, bien que cette altération de la fonction puisse perdurer selon le degré d'atteinte [91].

Il est difficile d'isoler l'effet de l'hypothermie de celle de l'atteinte ischémique. Des études ont tenté d'isoler l'effet de l'hypothermie sur plusieurs médicaments en appliquant différentes techniques de modélisation. L'effet de l'hypothermie était variable, allant de l'absence d'impact à de légères réductions de la clairance [91,92]. Cependant, pour les médicaments dont il était observé un effet de l'hypothermie, l'ampleur de l'impact n'était pas aussi grande que celle attribuable aux lésions hépatiques et rénales sous-jacentes et à leurs récupérations [71].

2.5 Approches non pharmacologiques

Pour minimiser le traitement pharmacologique, des stratégies non pharmacologiques sont largement utilisées. Les stratégies de soins du développement, telles que promues par le programme néonatal individualisé d'évaluation et de soins de développement (NIDCAP) [95], représentent la norme de

soins chez les nouveau-nés gravement malades et sont donc un élément clé de la prise en charge du confort des nouveau-nés bénéficiant d'une hypothermie thérapeutique.

La succion non nutritive et/ou le regroupement sont efficaces pour des expositions unique ou répétée à des procédures douloureuses. Elles doivent être utilisées lors des procédures douloureuses mineures chez ces nouveau-nés [96].

La présence parentale, l'odeur du lait maternel permettent également de réduire la réponse à la douleur [97,98]. Des études expérimentales ont montré que l'ocytocine joue un rôle important dans l'atténuation de la douleur ainsi que dans l'établissement du lien parents-nouveau-né [99]. Bien que les soins de peau-à-peau ne soient pas réalisables durant l'hypothermie thérapeutique, l'englobement, le grasping ou la participation aux soins (soins à 4 mains, changement de couche, etc.) peuvent être intégrés à la prise en charge [100].

L'apport d'une nutrition entérale minimale permet, en plus du maintien de la trophicité intestinale, de la réduction de l'inflammation systémique et de la promotion de la diversité microbienne gastro-intestinale, un meilleur confort [101].

2.6 Thérapeutiques médicamenteuses utilisées durant l'hypothermie thérapeutique

2.6.1 Utilisation des opioïdes durant l'hypothermie thérapeutique

Les opioïdes sont largement utilisés en néonatalogie et ont des bénéfices évidents sur la morbidité et la mortalité dans le contexte de douleurs aiguës graves [89]. Les opioïdes exercent leur action par l'intermédiaire des récepteurs μ couplés aux protéines G, présents dans le cerveau fœtal humain dès 4 mois et demi de grossesse. De tous les opioïdes naturels et synthétiques, la morphine, le fentanyl et le sufentanil ont été les plus utilisés en soins néonataux. Le fentanyl a une affinité augmentée aux récepteurs μ (de 50 à 100 fois) par rapport à la morphine, son délai d'action et sa demi-vie sont plus courts que celle-ci [102–105]. Le sufentanil est quant à lui 5 à 10 fois plus affine que le fentanyl [103–105].

Au contraire des études de Eicher et al. [38] ou de l'étude TOBY [106], dans lesquelles l'utilisation de morphiniques étaient à l'appréciation du clinicien, l'étude neo.nEURO.network [107] est la seule incluant l'utilisation de morphiniques de façon standardisée pour le confort. Tous les nouveau-nés des groupes d'hypothermie et de contrôle ont reçu une sédation de 0,1 mg/kg de morphine toutes les 4 heures, ou une dose équivalente sous forme de perfusion continue, ou de fentanyl à une dose équivalente. Cet essai a d'ailleurs documenté un effet plus important pour la réduction des déficiences neurodéveloppementales ou des décès (réduction du risque absolu [ARR] de 32 % de décès ou d'incapacité grave, nombre nécessaire de sujet à traiter [NNT] = 3) [107] comparativement aux essais historiques (ARR = 15 %, NNT = 7) (66, 67). Cependant, dans l'étude MARBLE, une des analyses secondaires n'a révélé aucun effet protecteur d'administration systématique de morphine sur l'évaluation par imagerie par résonance magnétique à l'âge d'une semaine ou sur l'évaluation neurodéveloppementale à l'âge de 22 mois, comparativement à des nouveau-nés qui n'en ont pas reçu [108]. Dans cette cohorte, les nouveau-nés ayant reçu de la morphine étaient plus susceptibles d'être hypotensifs (49 % vs. 25 %, $p = 0,02$) et de séjourner plus longtemps à l'hôpital plus long (12 jours vs. 9 jours, $p = 0,009$).

Ces études ont mis en évidence les effets secondaires connus des opioïdes, à savoir : l'hypoventilation, l'hypotension artérielle, la rétention aiguë d'urine et la diminution de la motilité intestinale. Le fentanyl n'a pas d'effet hémodynamique significatif, car à l'inverse de la morphine, il n'entraîne pas de libération d'histamine. La rigidité de la paroi thoracique est un effet indésirable connu et grave de l'administration de bolus de fentanyl ou de sufentanil, mais ce risque est diminué par une administration intraveineuse lente [102].

La morphine subit un métabolisme hépatique via la glucuroconjugaison. Parmi les métabolites, la morphine-3-glucuronide est majoritaire mais n'a pas d'effet sédatif, la morphine-6-glucuronide est minoritaire mais a des effets sédatifs et analgésiques. Ces deux métabolites sont éliminés par les reins [109,110]. Le fentanyl et le sufentanil sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 dans le foie, puis sont éliminés par les reins [102].

Les études pharmacocinétiques portant sur l'utilisation de morphine chez les nouveau-nés traités par hypothermie font état des résultats suivants : la concentration plasmatique du métabolite actif morphine-6-glucuronide était augmentée au cours des 12 à 24 premières heures de traitement, avec une plus grande accumulation dans les cas d'insuffisance rénale plus grave, la clairance de la morphine était 50 % plus faible que celle de nouveau-nés sains [111,112]. Trois mécanismes contribueraient à cela : une diminution de l'activité des enzymes du cytochrome P450, une diminution du volume de distribution via la vasoconstriction périphérique et la diminution de la glucuroconjugaison [111].

Concernant la morphine, une dose de charge de 50 µg/kg suivie d'une administration continue de 5-10 µg/kg/h, ou de 0,04 à 0,05 mg/kg toutes les 6 h, a été suggérée pour permettre d'atteindre des concentrations plasmatiques efficaces, tout en minimisant le risque de toxicité [111–113]. L'inconfort ou les frissons peuvent être gérés par l'administration d'un bolus (généralement 50 µg/kg), ils doivent s'accompagner d'une évaluation clinique avant et après [71]. Concernant le sufentanil, une dose de charge de 0,2 µg/kg suivie d'une administration continue de 0,05 µg/kg/h, a été suggérée pour permettre d'atteindre des concentrations plasmatiques efficaces, tout en minimisant le risque de toxicité [114].

Les recommandations concernant l'intérêt d'un titrage sont discordantes. McPherson et al. préconisent de l'éviter, car il pourrait favoriser une accumulation de la molécule, augmentant le risque d'événements indésirables [115]. Dans le « Neonatal Formulary 7 », celui-ci est préconisé, de plus, une diminution de la posologie est conseillée après 24-48 heures pour diminuer le risque de toxicité [113].

2.6.2 Utilisation de la dexmedetomidine durant l'hypothermie thérapeutique

La dexmedetomidine, un puissant agoniste alpha-2, procure une analgésie, une anxiolyse et une sédation par la réduction de l'influx sympathique issu du locus coeruleus et par réduction de la libération de la substance P au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. En plus des effets sédatifs directs, les agonistes alpha-2 inhibent directement la thermogénèse adipeuse brune et celle via les frissons par l'intermédiaire des neurones médullaires pré moteurs, favorisant ainsi la baisse de la température crânienne [116]. De façon physiologique, la neuroprotection endogène pendant la phase latente de l'EAI repose sur la suppression de l'activité cérébrale par l'activation des récepteurs alpha-2-adrénergiques centraux. Le blocage exogène de

ces récepteurs majorent donc cet effet neuroprotecteur [117,118]. La dexmedetomidine inhibe également les cytokines pro inflammatoires, dont l'interleukine-6, produites en réponse à une lésion cérébrale et associées à la mort cellulaire [119].

Chez l'adulte, il a été constaté que la dexmedetomidine diminuait les frissons, avec nécessité d'un niveau de sédation inférieur sans dépression respiratoire associée [120]. Chez des enfants ayant bénéficié d'une hypothermie thérapeutique après un traumatisme cérébral, il a été observé des bradycardies pendant l'administration de dexmedetomidine. Cependant, il était utilisé conjointement du remifentanyl, et celles-ci survenaient 18 à 22 heures après une augmentation de 0,5 µg/kg/h à 0,7-1 µg/kg/h [121]. Chez des nouveau-nés bénéficiant d'une HT, l'administration de dexmedetomidine (à une dose moyenne de 0,3 [0,2-0,5] µg/kg/h) permettait de diminuer le recours aux bolus de morphine, l'inconfort perçu par le clinicien, les frissons ou la tachycardie. Elle permettait également un sevrage plus rapide en fentanyl, un arrêt plus rapide de la ventilation mécanique, une autonomisation entérale plus rapide. Il n'a pas été rapporté d'hypotension [122]. Dans une seconde étude au sein d'une population similaire plus large, utilisant une dose de 0,27 [0,12-0,42] µg/kg/h, des résultats similaires étaient observés. Il n'y avait aucune différence entre les variables hémodynamiques ou l'autonomisation entérale [123].

La dexmedetomidine est également métabolisée par voie hépatique via le cytochrome CYP2A6 et la glucuroconjugaison, puis les métabolites, inactifs, sont quasi-exclusivement éliminés par voie rénale [102]. Sa pharmacocinétique est donc modifiée par l'hypoxie-ischémie et l'HT. Dans les modèles animaux, la clairance de la dexmedetomidine est réduite de 56 % à la suite d'une hypoxie-ischémie expérimentale et de 33 % supplémentaires pendant l'HT [124]. Mais contrairement à la morphine, la pharmacocinétique de la dexmedetomidine en population est moins bien caractérisée [125].

2.6.3 Utilisation des benzodiazépines durant l'hypothermie thérapeutique

Le midazolam, une benzodiazépine à durée d'action courte, exerce son effet sédatif en activant les récepteurs GABA. Il a également des propriétés anxiolytique, amnésiante, myorelaxante mais n'est pas analgésiant [102].

Dans une étude observationnelle réalisée chez des nouveau-nés prématurés, l'exposition au midazolam a été associée à des altérations du développement de l'hippocampe et à des scores neurocognitifs dans l'enfance plus faibles [126].

Le midazolam est également métabolisé par voie hépatique via l'oxydation par le CYP3A4, le CYP3A5 et la glucuroconjugaison, puis les métabolites sont éliminés par voie rénale. Les métabolites, le 1-hydroxy-midazolam et le 1-hydroxy-midazolam-glucuronide, sont actifs [51,110]. Une étude pharmacocinétique en population, a objectivé que, en contexte d'hypothermie, la clairance du midazolam était diminuée de 20 % par rapport à des nouveau-nés normo termes [91].

2.7 Évaluation du degré d'inconfort et de sédation

Il est communément admis que le stress augmente la sensibilité à la douleur. Pour traiter efficacement le stress et la douleur, et en diminuer ainsi leurs effets

négatifs, il est nécessaire de reconnaître de manière fiable leurs conséquences cliniques.

Cette évaluation dépend du jugement subjectif de l'équipe soignante (et des parents). L'équipe soignante peut s'aider d'échelle à items pour catégoriser les impressions subjectives en un score objectif. Pour évaluer avec précision l'inconfort ou l'excès de sédation, ces échelles doivent comprendre des items exhaustifs, clairs et compréhensibles. De plus, celles-ci doivent être facilement reproductibles au lit du patient.

Deux études récentes ont effectué une revue systématique de la littérature de ces différentes échelles [75,127]. Elles donnent un aperçu complet de la validité et de la fiabilité des échelles de douleur et de sédation existantes, pour différentes populations cibles et dans différents contextes cliniques. Bien qu'il n'existe pas d'échelle validée chez les nouveau-nés souffrant d'EAI sous HT. Les échelles N-PASS (Figure 7), COMFORT et COMFORT-B semblent adaptées pour l'évaluation de la douleur aiguë et prolongée ainsi que l'évaluation du degré de sédation, dans cette population (Figure 5).

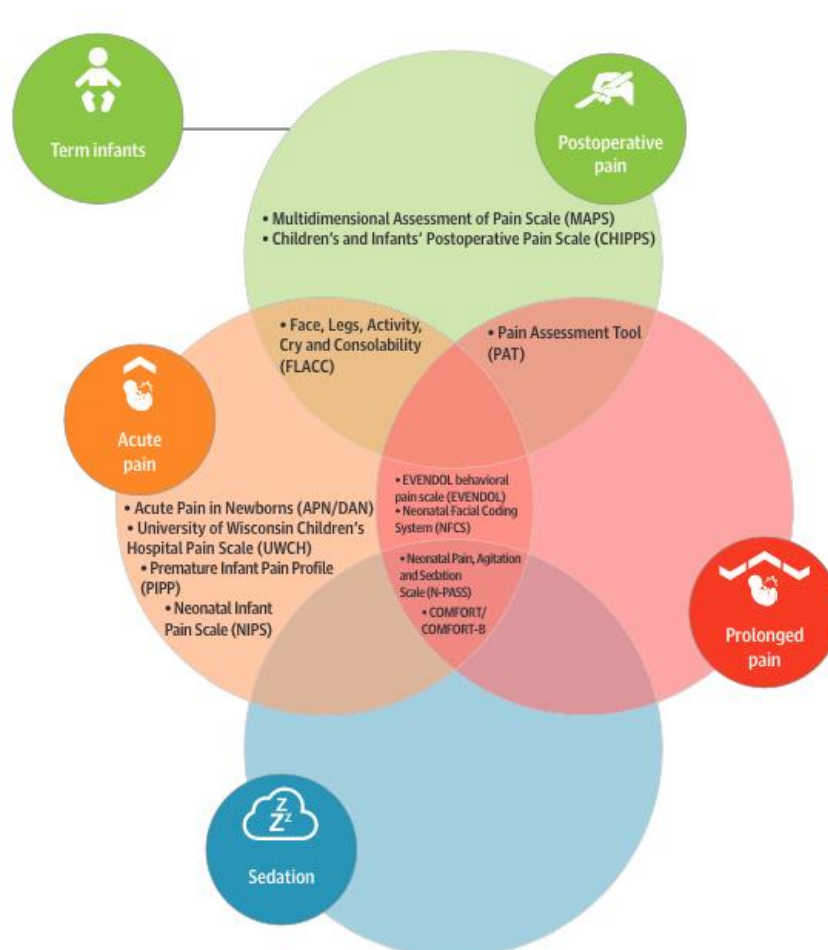


Figure 5. Les différentes échelles pertinentes pour l'évaluation de la douleur chez le nouveau-né (d'après [127])

L'échelle COMFORT comprend deux paramètres hémodynamiques : « changement de la pression artérielle moyenne par rapport à la norme » et « changement de la

fréquence cardiaque par rapport à la norme ». L'échelle COMFORT-B (Figure 6) exclut ces 2 paramètres. En effet, plusieurs études ont établi que l'exclusion de ces paramètres n'entraînait pas de perte d'information [128–130].

FIGURE 1. COMFORT Behavior Scale and Scoring Form		Patient Sticker
Date _____	Time _____	
Observer _____		
Alertness	• Deeply asleep (eyes closed, no response to changes in the environment)	<input type="checkbox"/> 1
	• Lightly asleep (eyes mostly closed, occasional responses)	<input type="checkbox"/> 2
	• Drowsy (child closes his or her eyes frequently, less responsive to the environment)	<input type="checkbox"/> 3
	• Awake and alert (child responsive to the environment)	<input type="checkbox"/> 4
	• Awake and hyperalert (exaggerated responses to environmental stimuli)	<input type="checkbox"/> 5
Calmness–Agitation	• Calm (child appears serene and tranquil)	<input type="checkbox"/> 1
	• Slightly anxious (child shows slight anxiety)	<input type="checkbox"/> 2
	• Anxious (child appears agitated but remains in control)	<input type="checkbox"/> 3
	• Very anxious (child appears very agitated, just able to control)	<input type="checkbox"/> 4
	• Panicky (child appears severely distressed, with loss of control)	<input type="checkbox"/> 5
Respiratory response (score only in mechanically ventilated children)	• No spontaneous respiration	<input type="checkbox"/> 1
	• Spontaneous and ventilator respiration	<input type="checkbox"/> 2
	• Restlessness or resistance to ventilator	<input type="checkbox"/> 3
	• Active breathing against ventilator or regular coughing	<input type="checkbox"/> 4
	• Fighting against ventilator	<input type="checkbox"/> 5
Crying (score only in children breathing spontaneously)	• Quiet breathing, no crying sounds	<input type="checkbox"/> 1
	• Occasional sobbing or moaning	<input type="checkbox"/> 2
	• Whining (monotone)	<input type="checkbox"/> 3
	• Crying	<input type="checkbox"/> 4
	• Screaming or shrieking	<input type="checkbox"/> 5
Physical movement	• No movement	<input type="checkbox"/> 1
	• Occasional (3 or fewer) slight movements	<input type="checkbox"/> 2
	• Frequent (more than 3) slight movements	<input type="checkbox"/> 3
	• Vigorous movements limited to extremities	<input type="checkbox"/> 4
	• Vigorous movements including torso and head	<input type="checkbox"/> 5
Muscle tone	• Muscles totally relaxed, no muscle tone	<input type="checkbox"/> 1
	• Reduced muscle tone, less resistance than normal	<input type="checkbox"/> 2
	• Normal muscle tone	<input type="checkbox"/> 3
	• Increased muscle tone and flexion of fingers and toes	<input type="checkbox"/> 4
	• Extreme muscle rigidity and flexion of fingers and toes	<input type="checkbox"/> 5
Facial tension	• Facial muscles totally relaxed	<input type="checkbox"/> 1
	• Normal facial tone	<input type="checkbox"/> 2
	• Tension evident in some facial muscles (not sustained)	<input type="checkbox"/> 3
	• Tension evident throughout facial muscles (sustained)	<input type="checkbox"/> 4
	• Facial muscles contorted and grimacing	<input type="checkbox"/> 5
		Total Score

Figure 6. Échelle COMFORT-B (d'après [128])

Score allant de 6 à 30. Excès de sédation = 6 à 10. Enfant confortable, sédaté sans excès = 11 à 17. Enfant dans un état frontière, douleur possible = 17 à 22. Enfant nettement inconfortable, douloureux = 23 à 30.

Assessment Criteria	Sedation		Normal	Pain / Agitation	
	-2	-1	0	1	2
Crying Irritability	No cry with painful stimuli	Moans or cries minimally with painful stimuli	Appropriate crying Not irritable	Irritable or crying at intervals Consolable	High-pitched or silent-continuous cry Inconsolable
Behavior State	No arousal to any stimuli No spontaneous movement	Arouses minimally to stimuli Little spontaneous movement	Appropriate for gestational age	Restless, squirming Awakens frequently	Arching, kicking Constantly awake or Arouses minimally / no movement (not sedated)
Facial Expression	Mouth is lax No expression	Minimal expression with stimuli	Relaxed Appropriate	Any pain expression intermittent	Any pain expression continual
Extremities Tone	No grasp reflex Flaccid tone	Weak grasp reflex ↓ muscle tone	Relaxed hands and feet Normal tone	Intermittent clenched toes, fists or finger splay Body is not tense	Continual clenched toes, fists, or finger splay Body is tense
Vital Signs HR, RR, BP, SaO₂	No variability with stimuli Hypoventilation or apnea	< 10% variability from baseline with stimuli	Within baseline or normal for gestational age	↑ 10-20% from baseline SaO ₂ 76-85% with stimulation - quick ↑	↑ > 20% from baseline SaO ₂ ≤ 75% with stimulation - slow ↑ Out of sync with vent

Figure 7. Échelle N-PASS (d'après [130])

2.8 Évaluation du syndrome de sevrage

L'exposition prolongée à la SA médicamenteuse peut entraîner une dépendance. La dose cumulée, la combinaison et la durée d'exposition sont corrélés positivement à la survenue d'un syndrome de sevrage [131]. Sa survenue est également fonction de la structure chimique de la molécule (synthétique > naturelle), de sa demi-vie biologique et de ses interactions avec les protéines-kinases neuronales (fentanyl > morphine > méthadone) [132].

Le syndrome de sevrage est une entité bien connue des services de néonatalogie, il n'existe cependant pas d'échelle validée pour son diagnostic et la mesure de son intensité. Cela peut mettre en défaut son diagnostic précoce et l'évaluation de l'efficacité de son traitement. Celui-ci peut survenir à la suite de l'arrêt d'un traitement par morphiniques ou benzodiazépines.

Les échelles utilisées en pratique clinique sont dérivées du Finnegan Neonatal Abstinence Score (Figure 8) mis au point en 1975 pour l'évaluation des symptômes de sevrage chez les nouveau-nés sains ayant été exposés en prénatal à des opioïdes [133,134].

NAME: _____

MR#: _____

Nursing Instructions

1. If infant scores >8, rescore in one hour
2. Notify physician if two scores, 1 hour apart, >8
3. Give medication as prescribed by physician every 3-4 hours. Do not exceed 4 hours in dosing.

Initiation of morphine sulfate therapy:

CATEGORIES	SCORE	Morphine=	Morphine Sulfate oral solution
0	0-8	0	0.4 mg/ml
I	9-12	0.04 mg	
II	13-16	0.08 mg	
III	17-20	0.12 mg	
IV	21-24	0.16 mg	
V	>=25	0.20 mg	

SIGNS AND SYMPTOMS	SCORE	Date	Date	Date	Date	Date	Date	Date	Date	Date	Date	Date	Date	Date
		/time	/time	/time	/time	/time	/time	/time	/time	/time	/time	/time	/time	/time
Excessive Cry	2 - 3													
Sleeps < 1 hour after feeding	3													
Sleeps < 2 hours after feeding	2													
Sleeps < 3 hours after feeding	1													
Hyperactive Moro Reflex	1													
Markedly Hyperactive Moro Reflex	2													
Mild Tremors: Disturbed	1													
Moderate-Severe Tremors: Disturbed	2													
Mild Tremors: Undisturbed	1													
Moderate-Severe Tremors: Undisturbed	2													
Increased Muscle Tone	1-2													
Excoriation (specific area)	1 - 2													
Generalized Seizure	8													
Fever > 37.2 C	1													
Frequent Yawning	1													
Sweating	1													
Nasal Stuffiness	1													
Sneezing	1													
Tachypnea (Respiratory Rate> 60/min)	2													
Poor Feeding	2													
Vomiting	2													
Loose Stools	2													
Failure to Thrive (weight gain \geq 10% below birth weight)	2													
Excessive Irritability	1 - 3													
TOTAL SCORE / CATEGORY														
INITIALS														

Figure 8. Modified Finnegan scoring system (d'après [134])

De nouvelles échelles (Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score, Neonatal Withdrawal Index, Withdrawal Assessment Tool Version 1 (Figure 9)) ont été développées pour l'évaluation en contexte iatrogène chez les nourrisson [135–137]. Cependant, les nouveau-nés âgés de moins de 2 semaines n'ont pas été inclus dans les études évaluant leur validité.

Patient Identifier													
	Date:												
	Time:												
Information from patient record, previous 12 hours													
Any loose /watery stools	No = 0 Yes = 1												
Any vomiting/wretching/gagging	No = 0 Yes = 1												
Temperature > 37.8°C	No = 0 Yes = 1												
2 minute pre-stimulus observation													
State	SBS ¹ ≤ 0 or asleep/awake/calm = 0 SBS ¹ ≥ +1 or awake/distressed = 1												
Tremor	None/mild = 0 Moderate/severe = 1												
Any sweating	No = 0 Yes = 1												
Uncoordinated/repetitive movement	None/mild = 0 Moderate/severe = 1												
Yawning or sneezing	None or 1 = 0 >2 = 1												
1 minute stimulus observation													
Startle to touch	None/mild = 0 Moderate/severe = 1												
Muscle tone	Normal = 0 Increased = 1												
Post-stimulus recovery													
Time to gain calm state (SBS¹ ≤ 0)	< 2min = 0 2 - 5min = 1 > 5 min = 2												
Total Score (0-12)													

Figure 9. Échelle WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool Version 1) (d'après [137])

3 Problématique

L'induction et le maintien de l'hypothermie thérapeutique peuvent être sources de stress pour le nouveau-né, contrecarrant ainsi les bénéfices attendus de l'hypothermie. Comme nous l'avons vu dans l'introduction précédente, les molécules utilisées pour la sédation et l'analgésie peuvent entraîner une iatrogénie à court et long termes. Notre étude s'attellera à étudier d'autres aspects de la potentielle iatrogénie de cette sédation-analgésie, à court (durant l'hypothermie thérapeutique) et à moyen termes (durant l'hospitalisation). Pour étudier la potentielle iatrogénie à court terme, nous étudierons le lien entre la sédation-analgésie et l'aggravation secondaire du tracé électroencéphalographique (c'est-à-dire à 48 heures du début de l'hypothermie thérapeutique). Pour étudier la potentielle iatrogénie à moyen terme, nous étudierons le lien entre la sédation-analgésie et la durée d'hospitalisation, ainsi que son lien avec la survenue d'un syndrome de sevrage. Pour finir, nous décrirons les modalités d'usage des différentes molécules de sédation et d'analgésie durant les 96 heures suivant l'initiation de l'hypothermie thérapeutique.

Abstract en anglais

Title: Assessment of short- and medium-term side-effects of sedation-analgesia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Key-words: neonate – hypoxic-ischemic encephalopathy – sedation – analgesia

Abstract:

Aim: To determine the short- and medium-term side-effects of sedation-analgesia (SA) in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

Method: In this single-centre retrospective study, 51 full-term neonates (mean of 39.2 weeks of gestation [$SD \pm 1.6$]), 22 [43%] boys, 29 [57%] girls with HIE (2019-2022) undergoing therapeutic hypothermia (TH) were analysed. Doses of morphine and sufentanyl, use of midazolam and dexmedetomidine were compared to total length of hospital stay, worsening of EEG pattern, occurrence of withdrawal syndrome. Clinician use of SA was then investigated by principal component analysis (PCA), using clustering methods based on outcome at discharge.

Results: Although the occurrence of withdrawal syndrome was positively correlated with opioid doses, we found no significant difference in terms of total length of stay and secondary worsening of EEG. New-borns with a favourable outcome were exposed to higher doses of SA, were more likely to be exposed to polypharmacy, midazolam, dexmedetomidine, increasing doses. For all, opioid doses did not vary much over the 4 days. New-borns with renal failure had lower SA doses. Those with hepatic cytolysis were exposed to equal doses.

Interpretation: We did not detect any potential short- or medium-term iatrogenic effect. SA was not re-assessed as often as it should have been, to take account of specific pharmacokinetic parameters and physiologic course of recovery.

Article en Anglais

1 Introduction

Therapeutic hypothermia (TH) has become a routinely neuroprotective strategy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) [36,38,138,139]. The induction and maintenance of TH can be a source of stress for new-borns [65–69], counteracting the benefits of hypothermia [83]. However, as described in the literature, the molecules used for sedation and analgesia (SA) during this period may be the source of short and long term iatrogenicity [84–89,126].

Morphine, fentanyl, sufentanyl, midazolam, dexmedetomidine are widely used in neonatal care in France. Opioids interacts with μ receptors [103]. Fentanyl has higher affinity and faster effects than morphine, while sufentanyl is even more potent [102,104,105]. Standardized opioid use has been explored in a large European study [107], showing positive outcomes in reducing neurodevelopmental impairment. However, side effects like hypoventilation and hypotension are known risks [102,108]. Dexmedetomidine, a potent alpha-2 agonist, induces analgesia, sedation, and anxiolysis by reducing sympathetic activity and substance P release [116]. It also inhibits pro-inflammatory cytokines and reduces brain activity, offering neuroprotection during hypoxic-ischemic brain injury [117,119]. It has been found to decrease shivering in adults without respiratory depression [120]. Its use during HT in children has shown instances of bradycardia, especially when combined with remifentanyl [121]. Neonatal studies reveal that dexmedetomidine decreases discomfort, shivering, and tachycardia, facilitating faster weaning from opioids, mechanical ventilation, and enteral feeding [122,123]. Midazolam, a short-acting benzodiazepine, acts on GABA receptors to induce sedation along with anxiolytic, amnestic, and muscle relaxant effects, but lacks analgesic properties [102]. In studies involving preterm neonates, there appears to be some regional development changes for each molecule: midazolam + hippocampus, morphine + cerebellum, fentanyl + cerebellum [88,89,126]. Liver and kidneys play a vital role in the metabolism and excretion of those drugs [91,102,109–112,124,125]. However, liver or kidney failure is common in that population [39], mostly due to global hypoxia-ischemia rather than HT [71,91,92]. The intricate task of prognosis estimation involves evaluating various clinical [28,29,31], electrophysiological [43–45,140], and imaging factors [59]. The EEG pattern can be affected by drug treatments especially morphine, fentanyl and midazolam [49–51]. Worsening of the EEG trace at 48 hours of HT, after an expected improvement at 24 hours of HT [45], may be related to SA iatrogenicity.

Thus, based on current knowledges, caution is warranted due to the complex interactions between pharmacological SA, stress, TH, and brain injuries on a developing brain.

Our study will focus on the potential iatrogenicity of SA in short- and medium-term. To study potential short-term iatrogenicity, we will investigate the association between SA and secondary worsening of EEG pattern (i.e., at h48). To study potential iatrogenicity in the medium term, we will examine the association between SA and

length of hospital stay, and then its association with the occurrence of withdrawal syndrome. Finally, we will describe the use of different SA molecules during the 96 hours following the initiation of TH.

2 Material and methods

2.1 Study design

2.1.1 Type of study

This was a quantitative, observational, descriptive study. It was conducted in a retrospective manner.

2.1.2 Inclusion/exclusion criteria

The inclusion criteria, based on the recommendations of the SFN [35], were as follows:

- Birth in a context of perinatal hypoxia
- GA greater than or equal to 36 weeks of gestation
- PN greater than 1800 g
- Postnatal age less than or equal to 6 hours
- Condition at birth (at least 1 of the following criteria)
 - o Severe metabolic acidosis at birth: pH less than or equal to 7 or base deficit greater than or equal to 16 mmol/L or lactates greater than or equal to 11 mmol/L in the first hour of life (umbilical cord, capillary, venous, arterial),
 - o OR in the absence of biological evidence of metabolic acidosis:
 - Apgar score less than or equal to 5 to 10 minutes of life,
 - OR need for ventilatory resuscitation at birth (intubation or mask ventilation), continued at 10 minutes of life.
- Clinical signs of HIE:
 - o Altered level of consciousness (lethargy, stupor, coma)
 - o AND one of the 6 items listed in the adapted Sarnat classification
- Electroencephalographic signs of HIE:
 - o aEEG: moderately altered background pattern; very depressed activity; convulsive seizures with normal background pattern; persistent critical activity.
 - o cEEG:
 - Grade 3 with discontinuities of more than 10 seconds: inactive, paroxysmal, or poorly discontinuous pattern with rare theta waves.
 - Grade 2B with discontinuities of less than 10 seconds with no physiological pattern, grade 2A with discontinuities of less than 10 seconds with physiological patterns or critical discharge.

We exclude neonates:

- With a polymalformative syndrome,
- in whom a metabolic aetiology was suspected,
- who had received less than 72 hours of therapeutic hypothermia.

2.1.3 Main outcome

The main criterion of interest was the total length of hospital stay in days. For patients secondarily hospitalised at home, the date of discharge from hospital at home was considered.

2.1.4 Secondary outcomes

The secondary outcome n°1 was worsening of the electroencephalographic tracing at h48 from initiation of therapeutic hypothermia. (i.e., a worse stage at h48 than at h24). Assessment was made according to classification based on conventional electroencephalography signs, by the on-call electrophysiologist. It was a binary criterion.

The secondary outcome n°2 was occurrence of withdrawal syndrome during hospitalisation. A score based on the Modified Finnegan Scoring System above 8 was considered.

For the secondary outcome n°3, we studied molecule and dosage of sedation-analgesia during the 96 hours following initiation of therapeutic hypothermia. We defined four subgroups according to neurological examination on discharge:

- death,
- severe sequelae (orality disorders, negative auditory evoked potentials, abnormal movements),
- moderate sequelae (axial hypotonia, posterior hypertonia),
- no sequelae.

2.1.5 Enrolment of patients

The population was identified from the local list of patients with anoxo-ischaemic encephalopathy. Dr FLAMEIN, the referent neonatal paediatrician, registered all newborns admitted to the Lille University Hospital with this condition.

2.1.6 Data collection

Data were collected by analysing the computerised (Sillage® and Logipren® softwares) and non-computerised (archives) medical records of the Lille University Hospital. For patients who were secondarily transferred to an external hospital, correspondence from these centres was retrieved by email using the secure email address of the Lille University, with the agreement of the respective department heads. Medical history, clinical data, biological data, EEG and MRI data were collected in a secure, anonymised file.

2.2 Data Analysis

For primary outcome, we compared the total length of hospital stay with those 4 variables:

- Cumulative dose of morphine and sufentanyl during the first 96 hours (from onset of therapeutic hypothermia)
- Use or non-use of midazolam
- Use or non-use of dexmedetomidine
- Cumulative dose of morphine during the first 96 hours (from onset of therapeutic hypothermia).

For secondary outcome n°1, we compared the worsening of EEG pattern with those 3 variables:

- Cumulative dose of morphine and sufentanyl during the first 96 hours (from onset of therapeutic hypothermia)
- Use or non-use of midazolam
- Use or non-use of dexmedetomidine

For secondary outcome n°2, we compared the occurrence of a withdrawal syndrome with those 3 variables:

- Cumulative dose of morphine and sufentanyl during the first 96 hours (from onset of therapeutic hypothermia)
- Use or non-use of midazolam
- Use or non-use of dexmedetomidine

For secondary outcome n°3, we studied daily doses for each sedative-analgesic molecule at day 1, day 2, day 3 and day 4, with the following variables: outcome at discharge (death, severe sequelae, moderate sequelae, no sequelae), acute renal failure before h48, oliguria before h48, hepatic cytolysis before h48, seizure burden.

2.3 Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Microsoft Excel® software (16.63 version), SAS® software (9.4 version) [141] and the R® "Factominer" module (4.3 version) [142]. They were carried out by Maxime Leroy, biostatistician at Statistical Evaluation Economic Data-management Unit (SEED) of the Lille University Hospital, and by Laurent Querné, biostatistician at INSERM UMR 1105 unit of the Amiens University Hospital.

All statistical tests were two-tailed, with a first-order risk of 5%.

Quantitative variables were described as mean and standard deviation (SD) in the case of a Gaussian distribution, and median first and third quartiles (Q1, Q3) in the opposite case. The normality of the distributions was tested using the Shapiro-Wilk test and checked graphically using histograms.

Qualitative, binary, and discrete variables with very few modalities were described in terms of numbers and percentages.

The 95% confidence intervals (CI95) for the proportions were calculated using a normal distribution.

The association between sedation-analgesia practice and length of hospital stay was examined using a linear model with adjustment for severity variables (seizure burden and EEG stage at 48 hours of hypothermia) and pharmacokinetic factors (acute renal failure before h48, oliguria before h48 and hepatic cytolysis before h48). The homoscedasticity of the residuals and their normality were checked graphically.

The effect of sedation-analgesia practice on electroencephalographic assessment and withdrawal syndrome was assessed using univariate logistic models (logit link and binary distribution). The odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals obtained from the models were reported as effect sizes. For quantitative factors, the hypothesis of log-linearity was tested using cubic splines. The numbers of the two dependent variables did not allow for adjusted analyses.

The study of factors influencing the choice (molecule, dose) of sedation-analgesia was carried out by constructing a principal component analysis [143]. The choice of this mathematical tool was justified by the fact that our sedation variables were strongly linearly correlated with each other [144]. It assesses the similarities and differences between a large set of variables characterising a group of individuals. It decomposes the variance of the set of variables into new orthogonal linear variables, or principal components, to which the original variables contribute to varying degrees. Principal components are calculated in a similar way to linear correlation (X, Y), but applied to k variables. In our study, the variables contributing (k) to the construction of the axes (or principal components or dimensions) of the PCA were daily doses for each sedative-analgesic molecule at day 1, day 2, day 3, day 4. The additional variables (which did not contribute to the construction of the model) were outcome at discharge (death, severe sequelae, moderate sequelae, normal), acute renal failure before h48, oliguria before h48, hepatic cytolysis before h48, seizure burden.

The following steps were taken [145]:

1) The centred reduced doses were calculated for all treatments received by each patient, for each day.

2) The covariance matrix was calculated from these standardised data. This matrix represents the linear relationships between the different variables.

3) The principal components ("Dim.1", "Dim.2", "Dim.3", etc.) were then calculated from the covariance matrix. The first principal component is a linear combination of the initial variables that captures the maximum variance in the data. The subsequent principal components are also linear combinations of the initial variables, but they capture the maximum residual variance while being orthogonal (uncorrelated) to the previous components.

4) The data were then projected onto the principal components.

Differences between groups for principal components with eigenvalues greater than 1 were analysed using Student's t-test or Mann-Whitney U-test for non-parametric data. Type 1 error for multiple comparisons was controlled using Bonferroni and false discovery rate corrections ($k=21$, $p<0.05$).

2.4 Regulatory framework

In accordance with the recommendations of the CNIL, on research not involving human beings [146], the reference methodology MR-004 [147] was followed and a registration was made with the data protection officer of the Lille University Hospital (file number 1305). The parents' consent to the disclosure of data from the new-born's medical file was obtained during the infant's hospitalisation.

3 Results

3.1 Flowchart

We selected all patients admitted for anoxo-ischaemic encephalopathy to the neonatal intensive care unit of the Lille University Hospital, between 31/12/2018 and 15/07/2022. There were 116 patients. Of the 116 neonates, 45 were not eligible for

therapeutic hypothermia, as prescribed by the SFN. Therefore, 71 neonates received therapeutic hypothermia. 20 neonates fulfilled the exclusion criteria. These included 10 neonates who had received less than 72 hours of therapeutic hypothermia, 4 neonates with suspected metabolic disease and 6 neonates with a polymalformative syndrome. [Figure 10](#) illustrates this.

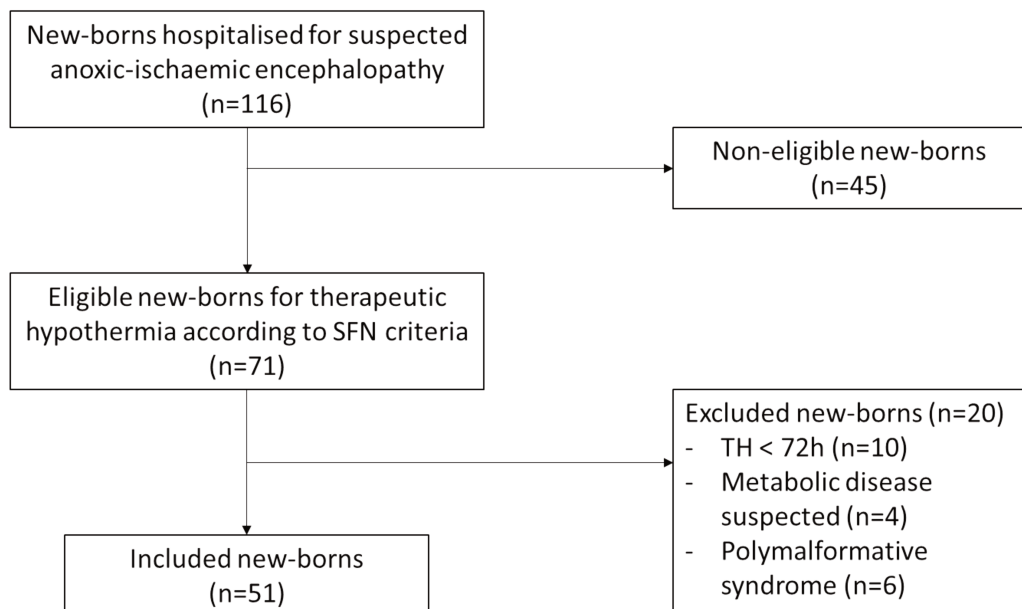


Figure 10. Flowchart

3.2 Description of patients

Table 1. Qualitative variables in neonates receiving therapeutic hypothermia

		Number (n=51)	%
Birth			
<i>Gender</i>	Male	22	43
	Female	29	57
<i>Delivery method</i>	Non-instrumental vaginal delivery	6	12
	Instrumental vaginal delivery	16	31
	Caesarean section	29	57
<i>Aetiology of hypoxia</i>	Isolated foetal heart rate abnormality	21	41
	Inhalation of meconium amniotic fluid	0	0
	Cord prolapse	4	8
	Foetal haemorrhage	4	8

	Extraction difficulties	10	20
	Retroplacental haemorrhage	4	8
	Maternal cause	0	0
	Infectious cause	2	4
	Foetal cause	0	0
	Funicular cause other than cord prolapse	5	10
	Undetermined cause	1	2
<i>Inborn</i>		25	49
<i>Apgar score < 5 at 10 min</i>		28	55
Umbilical cord blood test			
<i>Cord lactates > 11 mmol/L</i>		25	49
Neurological profile			
<i>Sarnat clinical score</i>	Stage I	2	4
	Stage II	29	57
	Stage III	20	39
<i>EEG prior to hypothermia</i>	Stage 1	0	0
	Stage 2a	13	26
	Stage 2b	17	33
	Stage 3	21	41
<i>EEG after 24 hours of hypothermia</i>	Stage 1	12	23
	Stage 2a	20	39
	Stage 2b	9	18
	Stage 3	10	20
<i>EEG after 48 hours of hypothermia</i>	Stage 1	15	29
	Stage 2a	24	47
	Stage 2b	5	10
	Stage 3	7	14
	Stage 0	0	0

<i>EEG after 72 hours of hypothermia</i>	Stage 1	17	33
	Stage 2a	20	39
	Stage 2b	7	14
	Stage 3	7	14
<i>Secondary EEG worsening</i>	Between h48 EEG and h24 EEG	16	31
<i>Convulsion</i>	Clinically significant discharges (> 10 seconds)	14	27
<i>Seizure burden</i>	< 12 min/h	6	12
	12 to 29 min/h	2	4
	> 29 min/h	6	12
<i>EEG at day 7</i>	Normal	9	18
	Moderate anomalies (presence of physiological figures)	22	43
	Severe anomalies (none or few physiological figures)	7	14
<i>Neurological examination on discharge from hospital</i>	No sequelae	14	27
	Deceased	7	14
	Moderate sequelae (posterior hypertonia, axial hypotonia)	24	47
	Severe sequelae (orality disorders, negative AEP, abnormal movements, etc.)	6	12
Parameters influencing pharmacokinetics			
<i>Oliguria before h48</i>	Diuresis < 0.5 ml/kg/h	28	55
<i>Acute renal failure before h48</i>	Creatinine > 130 µmol/l	12	24
<i>Hepatic cytolysis before h48</i>	ALT < 35 UI/L (N)	0	0
	Mild (1 to 3 N)	21	41
	Moderate (3 to 10 N)	24	47
	Severe (> 10 N)	6	12
Comfort assessment			
<i>Excessive sedation</i>	Between h0 and h24	10/35	29
	Between h24 and h48	16/35	46

<i>(at least one COMFORT-B score < 11)</i>	Between h48 and h72	14/36	39
<i>Discomfort (at least one COMFORT-B score > 17)</i>	Between h0 and h24	20/35	57
	Between h24 and h48	11/35	31
	Between h48 and h72	15/36	42
Sedation-analgesia withdrawal			
<i>Decrease in sedation-analgesia</i>		37	73
<i>Withdrawal syndrome</i>	Modified Finnegan scoring system > 8	9	18
<i>Resumption of morphine</i>		3	6
Molecules used			
<i>Anti-epileptic treatment</i>	None	34	67
	Phenobarbital	12	23
	Phenobarbital + phenytoin	4	8
	Phenobarbital + phenytoin + levetiracetam + clonazepam	1	2
<i>Combinations of sedation-analgesia</i>	Morphine	4	8
	Morphine + midazolam	2	4
	Sufentanyl	3	6
	Sufentanyl + midazolam	5	10
	Morphine + sufentanyl	15	29
	Morphine + sufentanyl + midazolam	11	21
	Morphine + sufentanyl + dexmedetomidine	3	6
	Morphine + sufentanyl + dexmedetomidine + midazolam	5	10
	Sufentanyl + dexmedetomidine + midazolam	1	2
	Morphine + dexmedetomidine	1	2
	Morphine + dexmedetomidine + midazolam	1	2

Table 2. Quantitative variables in neonates undergoing therapeutic hypothermia

		Median	Q1, Q3	Mean	DS
Birth parameters					
<i>Gestational age, weeks</i>				39.2	± 1.6
<i>Birth weight, g</i>				3237	± 587
<i>Apgar at 1 min</i>		1	[0; 2]		
<i>Apgar at 5 min</i>		3	[2; 4]		
<i>Apgar at 10 min</i>		4	[2; 6]		
Umbilical cord blood test					
<i>umbilical artery pH</i>				6.95	± 0.16
<i>Cord lactates, mmol/L</i>				11.6	± 4.4
Neurological profile					
<i>Barkovitch MRI score</i>		0,5	[0; 2.25]		
Cumulative doses in µg/kg					
<i>Midazolam</i>	h24	0	[0; 100]		
	h48	0	[0; 360]		
	h72	0	[0; 760]		
	h96	0	[0; 795]		
<i>Morphine</i>	h24	90	[0; 245]		
	h48	140	[0; 308]		
	h72	170	[0; 547]		
	h96	262	[87; 876]		
<i>Sufentanyl</i>	h24	6	[2.9; 11.5]		
	h48	19	[7.6; 29.5]		
	h72	30	[10.4; 46.3]		
	h96	36	[12.4; 52.8]		
<i>Dexmedetomidine</i>	h24	0	[0; 0]		
	h48	0	[0; 0]		

	h72	0	[0; 0]		
	h96	0	[0; 0]		
Death , in days		5	[4; 6]		
Withdrawal of sedation-analgesia , in hours		95	[90; 107]		
Total length of hospital stay , in days		14	[9; 21]		

3.3 Primary outcome analysis

Table 3. Primary outcome analysis

	Median [Q1; Q3]	p-value¹
Cumulative dose of morphine+sufentanyl at h96	35,900 [10,915; 52,940]	0.748
Midazolam		0.073
Dexmedetomidine		0.523
Cumulative dose of morphine at h96	261.5 [84; 962]	0.961

¹ *p-value adjusted on seizure burden, EEG stage at h48, acute renal failure before h48, oliguria before h48, hepatic cytolysis before h48*

As shown in [Table 3](#), total length of hospital stay was not significantly associated with cumulative opioid doses (morphine and sufentanyl). There was no significant association between total length of hospital stay and use or non-use of midazolam. There was no significant association between total length of hospital stay and use or non-use of dexmedetomidine. There was also no significant association between total length of stay and cumulative morphine dose.

After excluding neonates who died between the 3rd and 8th day of life, there was also no significant difference.

Our main hypothesis was therefore not supported, despite adjustment for two known severity variables (seizure burden, EEG stage at h48 of hypothermia) and three variables influencing pharmacokinetics (acute renal failure before h48, oliguria before h48, hepatic cytolysis before h48).

For all analyses presented in the table there was no missing data, n= 51.

3.4 Secondary outcomes analysis

3.4.1 Secondary outcome no. 1

Table 4. Secondary outcome no. 1 analysis

	OR [IC95]	p-value
Cumulative dose of morphine+sufentanyl at h96	1.06 [0.90 to 1.24]	0.452
Midazolam	0.74 [0.22 to 2.42]	0.611
Dexmedetomidine	0.17 [0.01 to 1.44]	0.103

As shown in [Table 4](#), secondary worsening of the electroencephalographic pattern was not significantly associated with cumulative opioid doses (morphine and sufentanyl). There was no significant association between secondary worsening of electroencephalographic pattern and the use or non-use of midazolam. There was also no significant association between secondary worsening of the electroencephalographic pattern and the use or non-use of dexmedetomidine.

For all analyses presented in the table there was no missing data, n= 51.

3.4.2 Secondary outcome no. 2

Table 5. Secondary outcome no. 2 analysis

	OR [IC95]	p-value
Cumulative dose of morphine+sufentanyl at h96	1.25 [1.03 to 1.52]	0.022
Midazolam	1.38 [0.32 to 5.85]	0.666
Dexmedetomidine	2.13 [0.43 to 10.37]	0.351

As shown in [Table 5](#), the cumulative dose of opioid (morphine and sufentanyl) is positively related to withdrawal syndrome occurrence; the more the cumulative dose increases, the more the withdrawal syndrome occurs. However, the use or non-use of midazolam and dexmedetomidine does not appear to have any effect on the occurrence of withdrawal syndrome.

For all analyses presented in the table there was no missing data, n= 51.

3.4.3 Secondary outcome no. 3

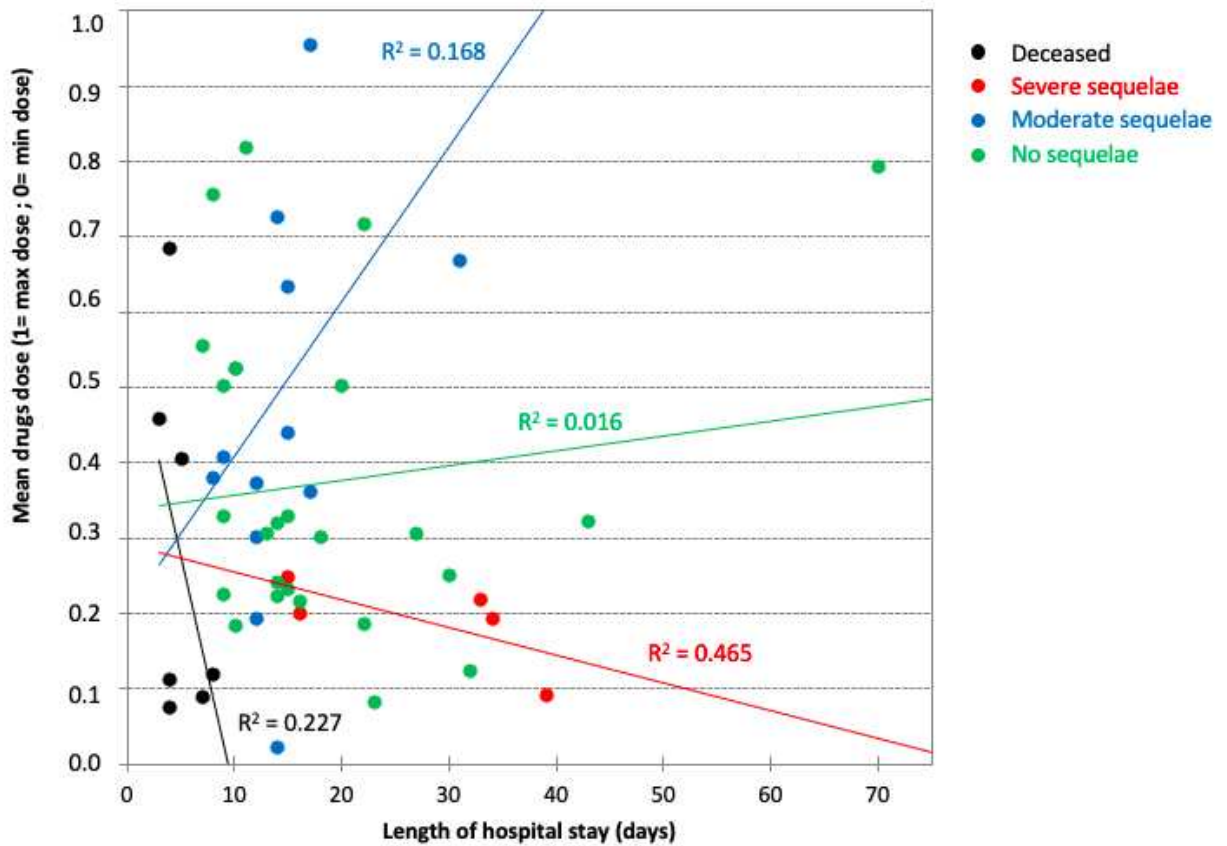


Figure 11. Covariance matrix

The points represent the centred reduced doses of sedation-analgesia for each patient. They were calculated for all treatments received during the first 96 hours of hospitalisation. The straight lines represent the covariance matrix. The four colours represent the outcome at discharge (death, severe sequelae, moderate sequelae, no sequelae).

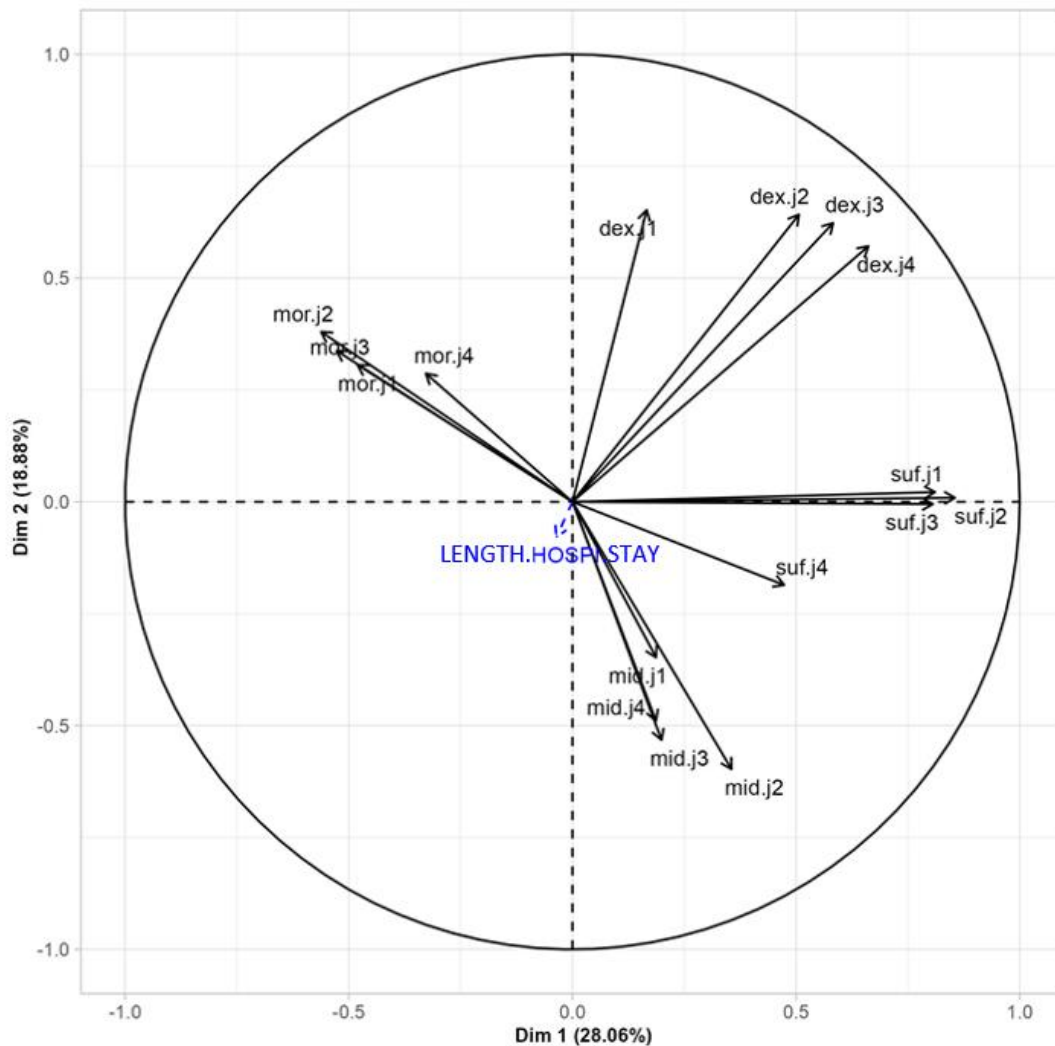


Figure 12. Contributing variables to dimensions 1 and 2

How to read the graph: The vector mor.j1 (corresponding to the dose of morphine received at day 1) is oriented to the left and upwards. This means that the higher the dose of morphine received by the new-born at D1, the more negative the value of PA1 (dimension 1) for the new-born, and the more positive the value of PA2 (dimension 2).

The first two dimensions accounted for 47% of the total variance in the original data, with 28% and 19% of the variance respectively.

The three main variables explaining dimension 1 were the doses of sufentanyl received at day 2 (16.282%), day 1 (14.630%) and day 3 (14.452%).

The three main variables explaining dimension 2 were the doses of dexmedetomidine received at day 1 (14.077%), day 2 (13.637%) and day 3 (12.849%).

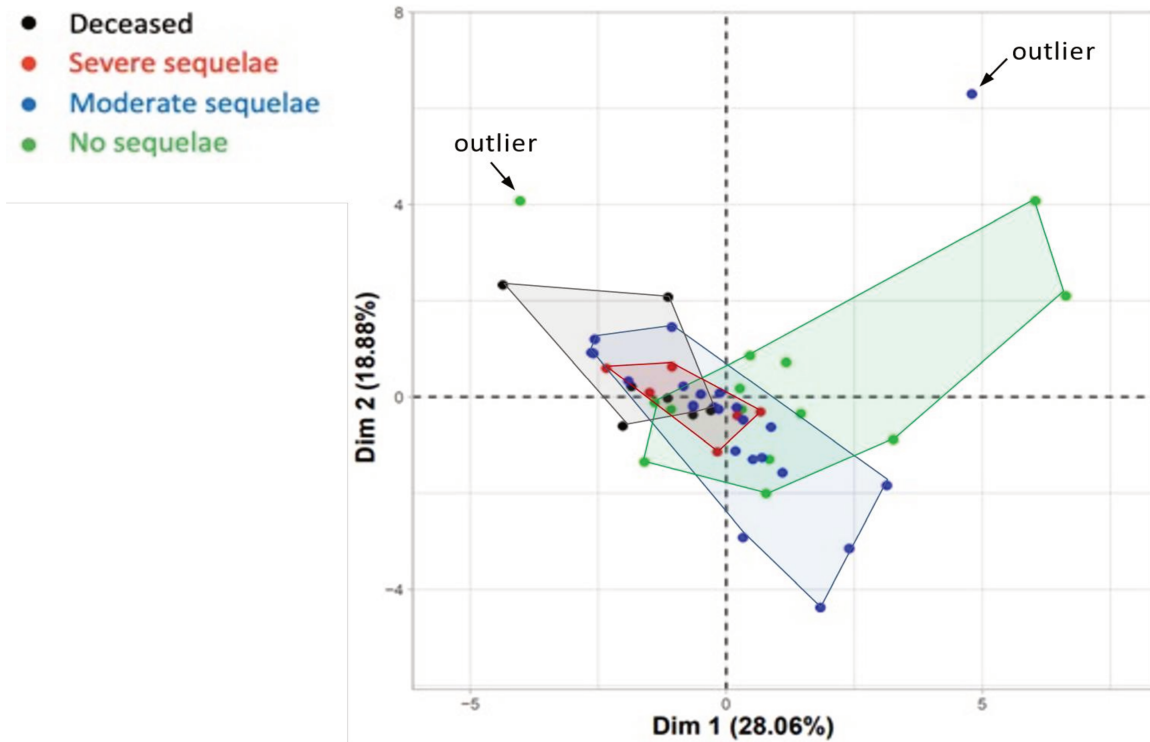


Figure 13. Graph of patients included in PCA

Figure 13 shows the distribution of all new-borns according to dimension 1 (Dim 1) and dimension 2 (Dim 2). It shows a different distribution of new-borns according to their outcome.

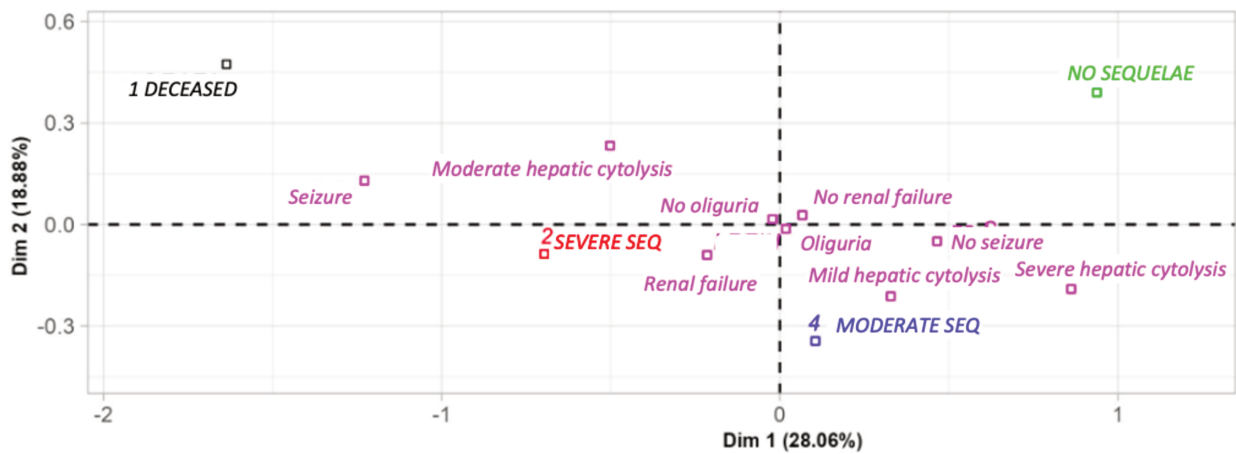


Figure 14. Graph of patients included in PCA with consideration of additional variables

When the additional variables (acute renal failure before H48, oliguria before H48, hepatic cytolysis before H48, seizure burden) were considered, no additional information was obtained.

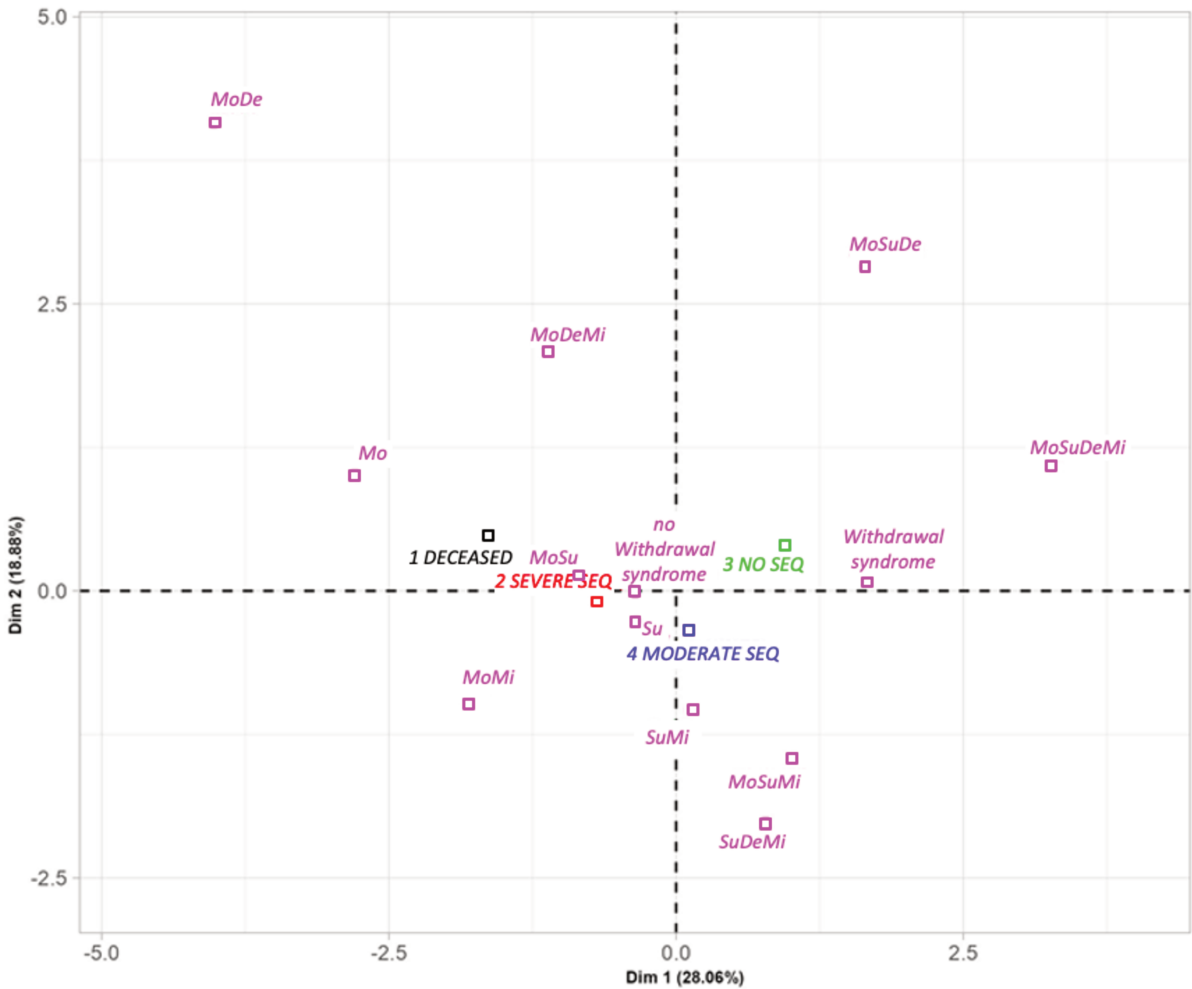


Figure 15. Graph representing molecule combinations

Mo=Morphine; Su=Sufentanyl; De=Dexmedetomidine; Mi=Midazolam

Figure 15 shows the different combinations of sedative-analgesic molecules. The presence or absence of the combination during the 4 days was considered. The dose and the evolution during the 4 days were not considered. This graph illustrates the tendency for a greater association of molecules in neonates whose clinical examination on discharge was normal or with moderate sequelae.

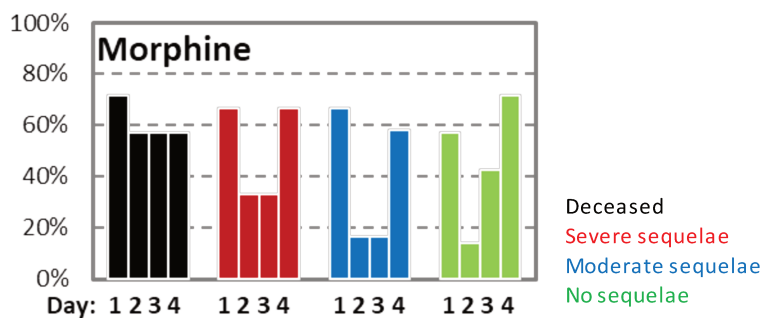


Figure 16. Proportions of neonates receiving morphine

Figure 17 shows the proportions of neonates who received morphine on days 1, 2, 3 and 4. They are colour-coded in accordance with their outcome.

This figure shows that morphine tends to be used more frequently on days 1 and 4, except for neonates who die. In these cases, morphine use was almost constant over the four days.

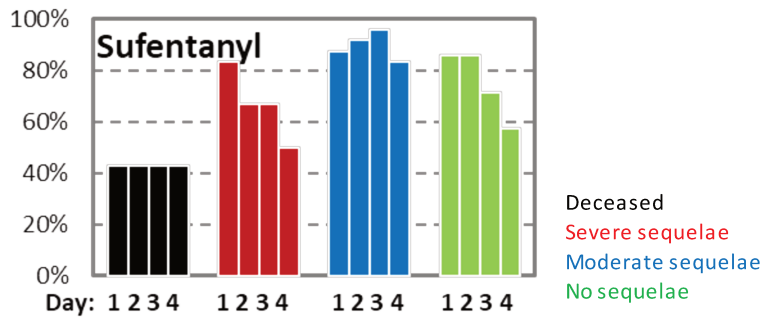


Figure 17. Proportions of neonates receiving sufentanyl

Figure 17 shows the proportions of neonates who received sufentanyl on days 1, 2, 3 and 4. They are colour-coded according to their outcome. This graph shows that newborns who died and were given sufentanyl tended to maintain this analgesic throughout the four days.

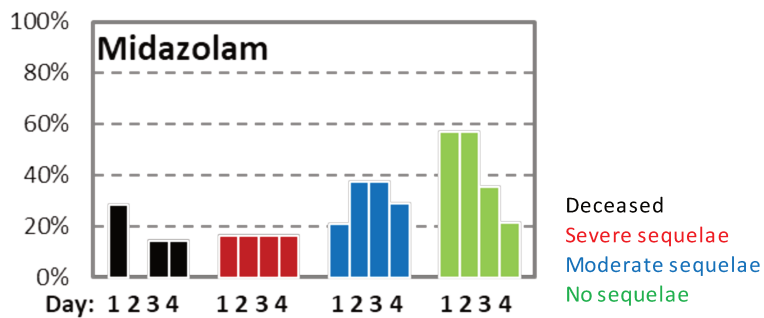


Figure 18. Proportions of neonates receiving midazolam

Figure 18 shows the proportions of neonates who received midazolam on days 1, 2, 3 and 4. They are colour-coded in accordance with their outcome. This graph shows that neonates with a favourable clinical outcome are more likely to receive midazolam.

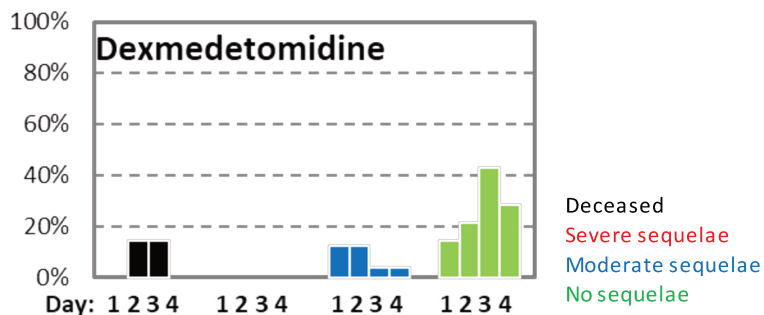


Figure 19. Proportions of neonates receiving dexmedetomidine

Figure 19 shows the proportions of neonates who received dexmedetomidine on days one, two, three and four. They are colour-coded in accordance with their outcome. This

graph shows that neonates with a normal clinical examination on discharge are more likely to receive dexmedetomidine, especially at the end of TH. Dexmedetomidine is never used in neonates with severe sequelae.

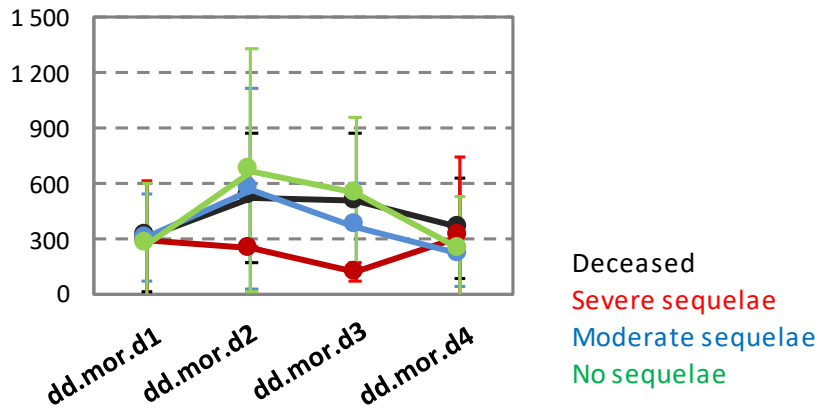


Figure 20. Daily doses of morphine (in µg/kg)

Figure 20 shows the evolution of morphine doses at days 1, 2, 3 and 4. They are colour-coded in accordance with their outcome. This graph shows that neonates tend to receive a similar daily dose of morphine during the first four days.

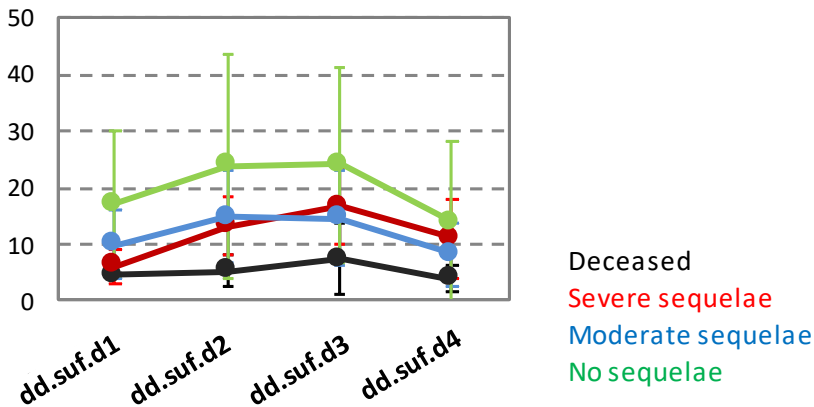


Figure 21. Daily doses of sufentanyl (in µg/kg)

Figure 21 shows the evolution of sufentanyl doses at days 1, 2, 3 and 4. They are colour-coded in accordance with their outcome. This graph shows that neonates tend to receive a similar daily dose of sufentanyl during the first four days.

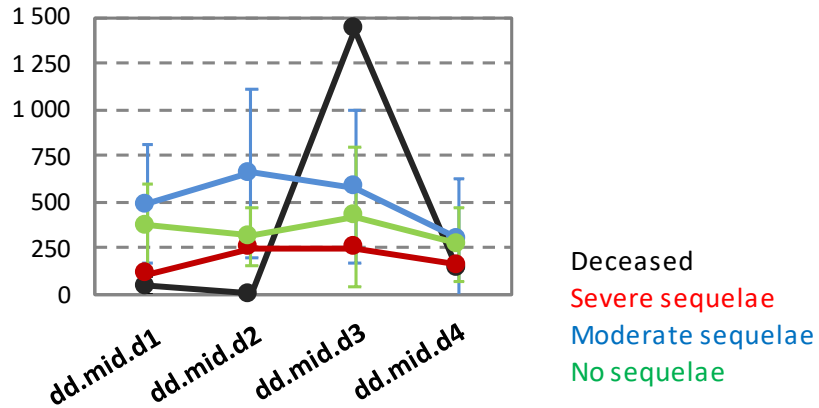


Figure 22. Daily doses of midazolam (in µg/kg)

Figure 22 shows the evolution of midazolam doses on days 1, 2, 3 and 4. They are colour-coded in accordance with their outcome. This graph shows that neonates who die tend to receive a higher daily dose of day 3.

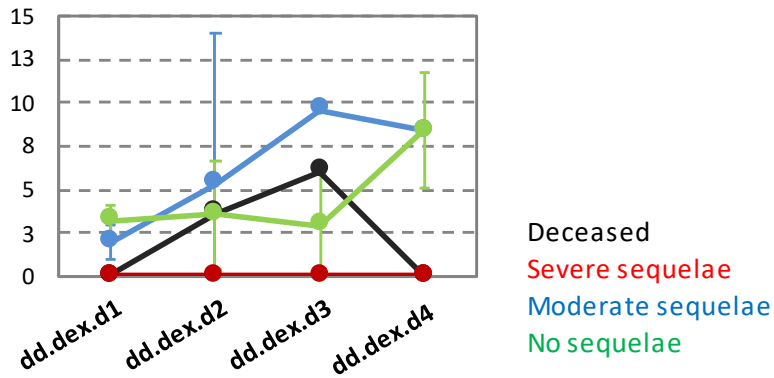


Figure 23. Daily doses of dexmedetomidine (in µg/kg)

Figure 23 shows the evolution of dexmedetomidine doses on days 1, 2, 3 and 4. They are colour-coded in accordance with their outcome. This graph shows that neonates with a favourable outcome tend to have increasing daily doses during the first four days.

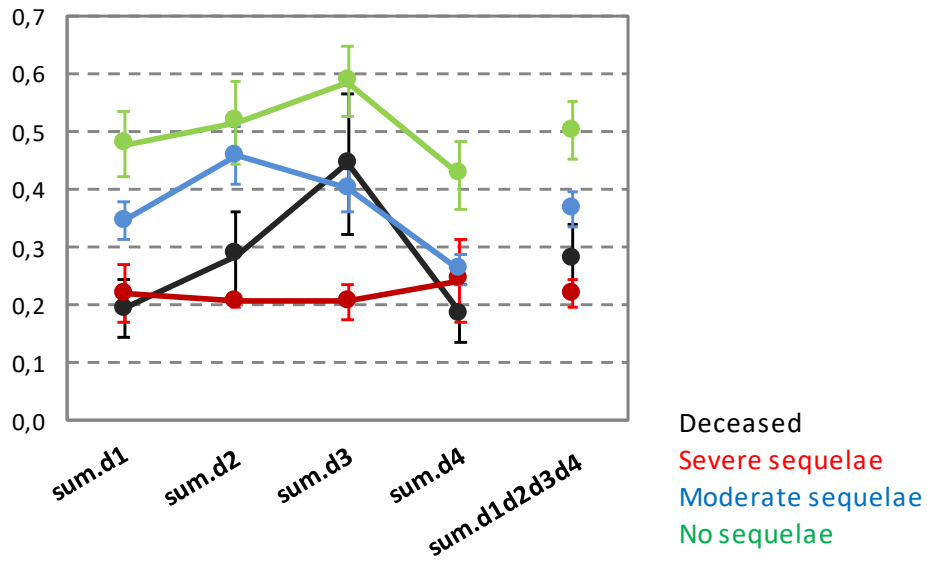


Figure 24. Daily doses of morphine+sufentanyl+midazolam+dexmedetomidine

[Figure 24](#) shows the evolution of the reduced centred doses of all molecules at days 1, 2, 3 and 4. They are colour coded according to their outcome. This reflects the overall sedation-analgesia of neonates in the population. The graph shows that neonates with a favourable outcome tend to receive higher doses of sedation-analgesia than others during the first four days of their stay.

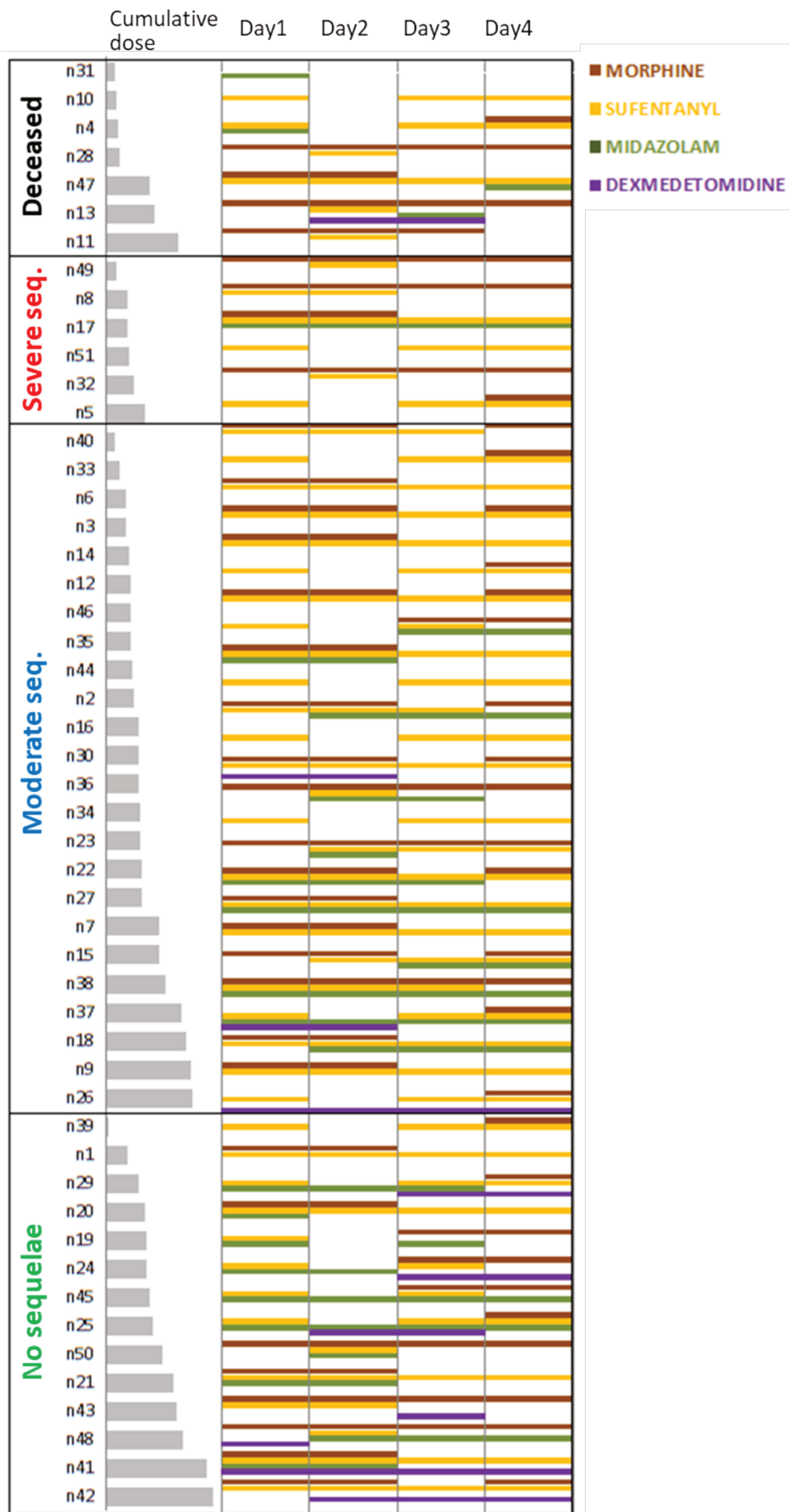


Figure 25. Graph representing cumulative doses and drug combinations

[Figure 25](#) shows, in grey, the cumulative doses of sedation-analgesia over 96 hours for each patient. It then shows, for each patient and per day, the use of the different sedative-analgesic molecules. The patients are grouped together according to their outcome. It illustrates the heterogeneity of practices, within a same patient group, regarding drug combinations and cumulative doses.

Neonates with a favourable outcome (normal clinical examination at discharge or with moderate sequelae) had significantly higher cumulative doses of sedation-analgesia during the first 24 hours than those with an unfavourable outcome (death or severe sequelae on clinical examination at discharge): Mean reduced central doses of 0.395 versus 0.206, $p=0.0219$. We observed the same results between h24 and h48 (mean reduced centred doses of 0.481 versus 0.251, $p=0.0341$) and during the 96 hours (mean reduced centred doses of 1.005 versus 1.671, $p=0.0174$). However, there was no significant difference between the two groups between h48 and h72. The lack of a significant difference could be explained by the small number of neonates who died, and the very high dose of midazolam used in one of them.

Neonates with acute renal failure before h48 had significantly lower cumulative sedative-analgesic doses over 96 hours than those without (mean reduced centred doses 0.953 versus 1.670, $p=0.0330$). There was no significant difference between neonates with and without hepatic cytolysis (mean reduced centred doses 2.053 [0.756-3.350] versus 1.427 [0.521-2.333]).

4 Discussion

The aim of our study was to investigate the potential iatrogenicity of sedation-analgesia in neonates with moderate to severe anoxic-ischaemic encephalopathy, at short- and medium-term. In this section, we will summarise the main findings, critique the methodology used, discuss the main results, and finally converse about the outlook.

4.1 Key results

Our main hypothesis was that the total length of hospital stay for a neonate with moderate to severe anoxic-ischaemic encephalopathy would be correlated with the sedation-analgesia received. However, despite adjustment for known severity variables (seizure burden, EEG stage at 48 hours of TH) and pharmacokinetic factors (acute renal failure before h48, oliguria before h48 and hepatic cytolysis before h48), cumulative morphine and sufentanyl dose, use of midazolam and use of dexmedetomidine were not correlated with total length of hospital stay.

Our secondary hypothesis that sedation-analgesia would be correlated with secondary worsening of electroencephalographic pattern (a marker of potential drug iatrogenicity on tracing) was not statistically supported either.

The cumulative dose of morphine and sufentanyl was positively associated with the occurrence of withdrawal syndrome. The use of midazolam and dexmedetomidine was not associated with the occurrence of withdrawal syndrome.

Principal component analysis showed that neonates with a favourable outcome (normal clinical examination or moderate sequelae at discharge) had significantly higher cumulative doses of sedation-analgesia during the first 96 hours than those with

an unfavourable outcome (death or severe clinical examination at discharge). They were also more likely to be exposed to polypharmacy, midazolam, dexmedetomidine (especially at the end of hypothermia), increasing doses during those 4 days.

For all neonates, the daily doses of morphine and sufentanyl did not vary much over the 4 days.

New-borns with acute renal failure before h48 had significantly lower cumulative doses of sedation-analgesia during the 96 hours than those without acute renal failure. There was no significant difference between new-borns with and without hepatic cytolysis.

4.2 Discussion of the results

Our results for primary outcome are consistent with the study by Cosnahan et al. [123]. But they differ from the MARBLE study [108], which found that newborns who were given morphine had a longer hospital stay. However, it should be noted that this conclusion was based on a secondary analysis. We can therefore assume that the length of hospital stay is influenced by the severity of HIE (based on clinical [28], electrophysiological [45] and radiological [59] factors) whereas the sedation-analgesia used plays no role.

Dexmedetomidine is routinely used as a morphine-sparing agent. However, our study finds no association between withdrawal syndrome occurrence and dexmedetomidine use. These results are at odds with literature where the use of dexmedetomidine has been associated with a reduction in morphine use [123] and has allowed weaning of fentanyl infusions [122]. A possible explanation for the lack of significance of the results could be the small proportion of neonates who received dexmedetomidine. In fact, this drug was used in the neonatal resuscitation unit from January 2021, 23 (out of 51) of our patients were born before. As Dominguez et al. have observed with fentanyl, cumulative doses of morphine and sufentanyl are positively associated with the occurrence of withdrawal syndrome [131].

The electroencephalographic pattern evolution is an important criterion for long-term neurodevelopmental prognosis [43]. Young et al., van Rooij et al., ter Horst et al., described the negative effect of sedation on the electroencephalographic pattern [49,50,148], the absence of a statistically significant effect of sedation-analgesia on electroencephalographic assessment at h48 is a point of satisfaction.

The point, that neonates with a favourable outcome had significantly higher cumulative doses of sedation-analgesia during the first 96 hours than those with an unfavourable one, was not an expected result. We could ask ourselves the following questions: is it a cause or is it a consequence? On the first hand, the fact that higher level of sedation-analgesia improve neurological outcome is supported by an experimental study in piglet [83], in which the stress of shivering and feeling cold induced by the absence of sedation interfered with the neuroprotective effect of HT. On the second hand, we could hypothesize that a neonate who has recovered normal brain function will not tolerate the imposed mechanical ventilation. The clinician will therefore need to increase the dose of sedation-analgesia to optimise ventilatory support.

Although guidelines [113] recommend a decrease (especially after 24 hours) to limit toxicity, our study highlights that doses of sedation-analgesia were relatively similar over the 4 days. This may suggest that doses were not re-evaluated. This is

supported by the fact that we had little or no objective assessment of pain and sedation in our population. However, the positive point is that neonates with acute renal failure had lower doses. There was no relationship between sedative-analgesic doses and hepatic cytolysis. A possible explanation is that liver enzymes (ASAT, ALAT) only indicate that liver has been damaged, but do not assess cytochrome P450 enzyme function or intrinsic hepatic clearance [149].

4.3 Discussion of the method

This study has several strengths. The first is the comprehensiveness of the data set. Data collection was meticulous, hour by hour, for the first 96 hours. As a matter of fact, for the criteria assessed, there was no missing data. The second is the consideration of confounding factors. Descriptive studies may indeed be sources of those bias. By using PCA, we put apart the fact that our sedation variables were strongly linearly correlated to identify the most influential features in the data set. Then, by reducing the dimensionality of the data to two dimensions, PCA has enabled a visual representation that makes it easier to understand, while preserving much of the information present in the original data set. The third is that we limited measurement bias by using objective criteria linked with a quantified score whenever possible.

This study has also several limitations. First, it is a single-centre study. However, to limit sampling bias, we selected all patients admitted to our unit with anoxic-ischaemic encephalopathy over a given period of time, to whom we applied the reference criteria for inclusion in therapeutic hypothermia. Secondly, it would have been interesting to investigate the relationship between changes in sedation-analgesia dose and comfort assessment. However, the large number of missing data concerning the pain scale COMFORT-B, as well as the complexity of the statistical models required, made this impossible. Third, by striking a balance between dimensionality reduction and retaining enough information for the task at hand, PCA inevitably leads to some information loss. Moreover, PCA is sensitive to outliers in the data, extreme values can disproportionately affect the principal components, potentially leading to a distorted representation of the data. As these data are derived from clinical practice, we have decided to not remove those outliers from the database.

4.4 Perspectives / Clinical Significance

Our study has shown the heterogeneity of practices as regard sedation-analgesia, within a same patient group. It has also highlighted the lack of an objective assessment of pain for the sedation-analgesia doses adjustment. The publication in 2022 of a regional protocol for the management of neonates at risk of anoxic ischaemic encephalopathy ([Annexe 1](#)), will undoubtedly help to optimise sedation and analgesia practices by better assessing the risk-benefit balance. It provides a regular (at 1 hour and then every 2 hours), objective assessment of comfort using the NEOCOMFORT scale (which is virtually identical to the COMFORTB scale). It also suggests a decrease (by 20%) of opioid dose after 24 hours. The drugs used are morphine as first-line treatment, followed by sufentanyl and midazolam. As a result, a before-and-after study could be useful for reassessing practices.

In our centre, a long-term follow-up is carried out, up to school age of 7-8 years, with a psychometric assessment at 5 years-old (using the WPPSI-IV scale [150]). As long-term effects of sedation-analgesia in this population is quiet unknown, further studies would be interesting.

Parental involvement is also a key factor in optimising new-born comfort [151]. HIE represents an unforeseen and potentially life-threatening situation that lead to anxiety among parents [152]. The inability to hold their new-born, confined to the cooling blanket, and the witness of discomfort can strengthen parental distress [153,154]. Grass et al. identified three main areas for improvements: times for family meetings, privacy, and participation in care [155]. The unit provides a dedicated dining room for parents, a place for them to meet and support each other. A parent peer support group might be another area of discussion between families who have experienced this trauma and those newly affected. As regard privacy, the new unit set-up (in line with the GREEN recommendation [156]) has provided more intimate spaces and sensory stimulations are carefully considered (in line with the NIDCAP [95]). Particular attention must be paid to providing comfortable seating and overnight accommodations for parents, next to their new-born. To facilitate parental holding, techniques for maintaining the target temperature during TH need to be further investigated. Eventually, as workload might be an obstacle for supervision, care organisation is the cornerstone to facilitate parental involvement. A study including parents perspective aspects might be interesting.

With the aim of continuing to optimise the management of HIE, new recommendations are expected to be published on next year.

4.5 Conclusion

Regarding sedation-analgesia, our study did not detect any potential short- or medium-term iatrogenic effects on neonates hospitalised with moderate to severe anoxic-ischaemic encephalopathy. Although the occurrence of withdrawal syndrome was positively correlated with the cumulative dose of opioids, we found no significant difference in terms of total length of hospital stay and secondary worsening of electroencephalographic tracing. However, our study has highlighted that sedation-analgesia was not re-assessed as often as it should have been to take account of specific pharmacokinetic parameters and physiologic course of recovery.

5 Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

6 Acknowledgements

This study was not supported.

7 Supplementary materials

Conclusion en Français

L'induction et le maintien de l'hypothermie thérapeutique peuvent être sources de stress et de douleur pour les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique, contrecarrant les bénéfices de l'hypothermie. Cependant, les molécules utilisées pour la sédation et l'analgésie durant cette période peuvent occasionner une iatrogénie à court et long termes.

Notre étude a porté sur la potentielle iatrogénie de la sédation-analgésie à court et moyen terme, c'est-à-dire durant l'hypothermie thérapeutique et durant l'hospitalisation.

Après ajustement sur des variables de sévérité connues (convulsions électrocliniques, stade électroencéphalographique à 48 heures) et des facteurs pharmacocinétiques (insuffisance rénale aiguë, oligurie, cytolysé hépatique), les doses cumulées en morphine et sufentanyl, ainsi que l'utilisation de midazolam et de dexmedetomidine, n'étaient pas corrélées avec la durée d'hospitalisation.

Il n'a pas été identifié d'impact de la sédation-analgésie sur l'aggravation secondaire du tracé électroencéphalographique (marqueur de l'iatrogénie médicamenteuse potentielle).

La dose cumulée de morphine et de sufentanyl était positivement corrélée à la survenue d'un syndrome de sevrage. L'utilisation de midazolam et de dexmedetomidine n'a pas été associée à la survenue ou non d'un syndrome de sevrage.

L'analyse en composantes principales a objectivé que les nouveau-nés dont l'issue était favorable (examen clinique normal ou séquelles modérées à la sortie) avaient reçu des doses cumulées de sédation-analgésie au cours des 96 premières heures significativement plus élevées que ceux dont l'issue était défavorable (décès ou examen clinique sévère à la sortie). Ils étaient également plus susceptibles d'être exposés à une polymédication, au midazolam, à la dexmedetomidine (en particulier à la fin de l'hypothermie) et à des doses croissantes au cours de 4 premiers jours. Pour tous les nouveau-nés, les doses quotidiennes de morphine et de sufentanyl n'ont que peu varié au cours des 4 jours. Les nouveau-nés ayant présenté une insuffisance rénale aiguë initiale ont eu des doses cumulées de sédation-analgésie pendant les 96 heures significativement inférieures à celles des nouveau-nés n'en ayant pas présenté. Il n'y avait pas de différence significative entre les nouveau-nés ayant présenté ou non une cytolysé hépatique.

Liste des tables

Table 1. Qualitative variables in neonates receiving therapeutic hypothermia	39
Table 2. Quantitative variables in neonates undergoing therapeutic hypothermia....	43
Table 3. Primary outcome analysis.....	44
Table 4. Secondary outcome no. 1 analysis	45
Table 5. Secondary outcome no. 2 analysis	45

Liste des figures

Figure 1. Les différentes étapes de l'encéphalopathie anoxo-ischémique (d'après [1])	14
Figure 2. Échelle de Sarnat (d'après [28])	17
Figure 3. Échelle de Sarnat adaptée à la pratique clinique (d'après [32])	18
Figure 4. Installation d'un nouveau-né pendant une hypothermie corporelle totale (d'après [34]).....	19
Figure 5. Les différentes échelles pertinentes pour l'évaluation de la douleur chez le nouveau-né (d'après [127]).....	28
Figure 6. Échelle COMFORT-B (d'après [128]).....	29
Figure 7. Échelle N-PASS (d'après [130])	30
Figure 8. Modified Finnegan scoring system (d'après [134])	31
Figure 9. Échelle WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool Version 1) (d'après [137]) .	32
Figure 10. Flowchart.....	39
Figure 11. Covariance matrix.....	46
Figure 12. Contributing variables to dimensions 1 and 2.....	47
Figure 13. Graph of patients included in PCA.....	48
Figure 14. Graph of patients included in PCA with consideration of additional variables	48
Figure 15. Graph representing molecule combinations	49
Figure 16. Proportions of neonates receiving morphine	49
Figure 17. Proportions of neonates receiving sufentanyl	50
Figure 18. Proportions of neonates receiving midazolam.....	50
Figure 19. Proportions of neonates receiving dexmedetomidine	50
Figure 20. Daily doses of morphine (in µg/kg)	51
Figure 21. Daily doses of sufentanyl (in µg/kg).....	51
Figure 22. Daily doses of midazolam (in µg/kg).....	52
Figure 23. Daily doses of dexmedetomidine (in µg/kg).....	52
Figure 24. Daily doses of morphine+sufentanyl+midazolam+dexmedetomidine	53
Figure 25. Graph representing cumulative doses and drug combinations	54

Références

- [1] Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Arch Pédiatrie* 2010;17:S67–77. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(10\)70904-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(10)70904-0).
- [2] Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans* 2006;34:232–7. <https://doi.org/10.1042/BST20060232>.
- [3] Vannucci RC. Cerebral Carbohydrate and Energy Metabolism in Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Damage. *Brain Pathol* 1992;2:229–34. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1992.tb00696.x>.
- [4] Nakajima W, Ishida A, Lange MS, Gabrielson KL, Wilson MA, Martin LJ, et al. Apoptosis Has a Prolonged Role in the Neurodegeneration after Hypoxic Ischemia in the Newborn Rat. *J Neurosci* 2000;20:7994–8004. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-21-07994.2000>.
- [5] Nedelcu J, Klein MA, Aguzzi A, Boesiger P, Martin E. Biphasic edema after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats reflects early neuronal and late glial damage. *Pediatr Res* 1999;46:297–304. <https://doi.org/10.1203/00006450-199909000-00008>.
- [6] Gunn AJ, Gunn TR. The “pharmacology” of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev* 1998;53:19–35. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(98\)00033-4](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(98)00033-4).
- [7] Beilharz EJ, Williams CE, Dragunow M, Sirimanne ES, Gluckman PD. Mechanisms of delayed cell death following hypoxic-ischemic injury in the immature rat: evidence for apoptosis during selective neuronal loss. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;29:1–14. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)00217-3](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)00217-3).
- [8] Obrenovitch TP, Richards DA. Extracellular neurotransmitter changes in cerebral ischaemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995;7:1–54.
- [9] Martin E, Buchli R, Ritter S, Schmid R, Largo RH, Boltshauser E, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1996;40:749–58. <https://doi.org/10.1203/00006450-199611000-00015>.
- [10] Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86:329–38. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010>.
- [11] Yates HL, McCullough S, Harrison C, Gill AB. Hypoxic ischaemic encephalopathy: accuracy of the reported incidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F77–78. <https://doi.org/10.1136/adc.2011.301240>.
- [12] Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2000;107:461–6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13262.x>.
- [13] Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 1995;84:927–32. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13794.x>.

- [14] McIntyre S, Nelson KB, Mulkey SB, Lechpammer M, Molloy E, Badawi N, et al. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2021;26:101265. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101265>.
- [15] Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F257-261. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.047985>.
- [16] Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc* 2009;13:224–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.05.001>.
- [17] Pisani F, Orsini M, Braibanti S, Copioli C, Sisti L, Turco EC. Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain Dev* 2009;31:64–8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.04.001>.
- [18] Robertson CM, Finer NN, Grace MG. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989;114:753–60. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80132-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80132-5).
- [19] Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet Lond Engl* 2012;379:445–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8).
- [20] Aylward GP. Perinatal asphyxia: effects of biologic and environmental risks. *Clin Perinatol* 1993;20:433–49.
- [21] Levene ML, Kornberg J, Williams TH. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 1985;11:21–6. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(85\)90115-x](https://doi.org/10.1016/0378-3782(85)90115-x).
- [22] MacDonald HM, Mulligan JC, Allen AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38,405 consecutive deliveries. *J Pediatr* 1980;96:898–902. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80574-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80574-9).
- [23] Low JA, Simpson LL, Tonni G, Chamberlain S. Limitations in the clinical prediction of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:801–4. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90002-0).
- [24] Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:909–17. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2002.811003.x>.
- [25] Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O’Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1549–53. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7172.1549>.
- [26] Accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales. Haute Aut Santé n.d. <https://www.has->

sante.fr/jcms/c_2820336/fr/accouchement-normal-accompagnement-de-la-physiologie-et-interventions-medicales (accessed December 8, 2022).

- [27] Martin A. [Fetal heart rate during labour: definitions and interpretation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 Suppl 1:S34-45. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2007.11.009>.
- [28] Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696–705. <https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012>.
- [29] Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 2002;27:196–212. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(02\)00436-8](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(02)00436-8).
- [30] Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 1997;86:757–61. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08581.x>.
- [31] Murray DM, Bala P, O'connor CM, Ryan CA, Connolly S, Boylan GB. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e55–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03550.x>.
- [32] Lamblin M-D, Walls Esquivel E, André M. The electroencephalogram of the full-term newborn: review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 2013;43:267–87. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2013.07.001>.
- [33] Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:503–11. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.07.011>.
- [34] Cornette L. Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. *Facts Views Vis ObGyn* 2012.
- [35] Meau-Petit V, Tasseau A, Lebail F, Ayachi A, Layouni I, Patkai J, et al. Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale. *Arch Pédiatrie* 2010;17:282–9. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.10.030>.
- [36] Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003311. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311>.
- [37] Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald ScottA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:57–67. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7218>.
- [38] Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.015>.

- [39] O’Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy E. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00239>.
- [40] Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:473–84. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1985.tb04571.x>.
- [41] Robertson CM, Finer NN. Educational readiness of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Dev Behav Pediatr JDBP* 1988;9:298–306.
- [42] Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2005;32:241–7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.11.005>.
- [43] Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG: statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:529–44. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90063-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90063-6).
- [44] d’Allest AM, André M, Radvanyi-Bouvet MF. [Contribution of electroencephalography to the diagnosis and prognosis of perinatal asphyxia in full-term neonates]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 1996;3 Suppl 1:254s–6s. [https://doi.org/10.1016/0929-693x\(96\)86059-3](https://doi.org/10.1016/0929-693x(96)86059-3).
- [45] Bourel-Ponchel E, Querne L, Flamein F, Ghostine-Ramadan G, Wallois F, Lamblin MD. The prognostic value of neonatal conventional-EEG monitoring in hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. *Dev Med Child Neurol* 2023;65:58–66. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15302>.
- [46] van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:88–98. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1297>.
- [47] Mietzsch U, Parikh NA, Williams AL, Shankaran S, Lasky RE. Effects of hypoxic-ischemic encephalopathy and whole-body hypothermia on neonatal auditory function: a pilot study. *Am J Perinatol* 2008;25:435–41. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083842>.
- [48] Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010;126:e131-139. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2938>.
- [49] Young GB, da Silva OP. Effects of morphine on the electroencephalograms of neonates: a prospective, observational study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2000;111:1955–60. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00433-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00433-8).
- [50] ter Horst HJ, Brouwer OF, Bos AF. Burst suppression on amplitude-integrated electroencephalogram may be induced by midazolam: a report on three cases. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2004;93:559–63. <https://doi.org/10.1080/08035250410022882>.
- [51] van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF a. M, Bos S a. J, de Vries LS, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2004;93:1221–7.

- [52] Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:143–9.
- [53] Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SEG, Mukherjee P, et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:533–47.
- [54] Kuenzle C, Baenziger O, Martin E, Thun-Hohenstein L, Steinlin M, Good M, et al. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. *Neuropediatrics* 1994;25:191–200. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1073021>.
- [55] McArdle CB, Richardson CJ, Hayden CK, Nicholas DA, Amparo EG. Abnormalities of the neonatal brain: MR imaging. Part II. Hypoxic-ischemic brain injury. *Radiology* 1987;163:395–403. <https://doi.org/10.1148/radiology.163.2.3550882>.
- [56] Beck J, Loron G, Ancel P-Y, Alison M, Hertz Pannier L, Vo Van P, et al. An Updated Overview of MRI Injuries in Neonatal Encephalopathy: LyTONEPAL Cohort. *Child Basel Switz* 2022;9:561. <https://doi.org/10.3390/children9040561>.
- [57] Parikh NA, Lasky RE, Garza CN, Bonfante-Mejia E, Shankaran S, Tyson JE. Volumetric and anatomical MRI for hypoxic-ischemic encephalopathy: relationship to hypothermia therapy and neurosensory impairments. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2009;29:143–9. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.184>.
- [58] Agut T, León M, Rebollo M, Muchart J, Arca G, Garcia-Alix A. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr* 2014;14:177. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-177>.
- [59] Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, et al. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology* 2020;117:411–27. <https://doi.org/10.1159/000505519>.
- [60] Alderliesten T, de Vries LS, Staats L, van Haastert IC, Weeke L, Benders MJNL, et al. MRI and spectroscopy in (near) term neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F147–52. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310514>.
- [61] Shibasaki J, Niwa T, Piedvache A, Tomiyasu M, Morisaki N, Fujii Y, et al. Comparison of Predictive Values of Magnetic Resonance Biomarkers Based on Scan Timing in Neonatal Encephalopathy Following Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr* 2021;239:101-109.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.011>.
- [62] Charon V, Proisy M, Ferré J-C, Bruneau B, Tréguier C, Beuchée A, et al. Comparison of early and late MRI in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy using three assessment methods. *Pediatr Radiol* 2015;45:1988–2000. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3419-4>.
- [63] Duerden EG, Grunau RE, Chau V, Groenendaal F, Guo T, Chakravarty MM, et al. Association of early skin breaks and neonatal thalamic maturation: A

modifiable risk? Neurology 2020;95:e3420–7.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010953>.

- [64] Wu Y, Kapse K, Jacobs M, Niforatos-Andescavage N, Donofrio MT, Krishnan A, et al. Association of Maternal Psychological Distress With In Utero Brain Development in Fetuses With Congenital Heart Disease. *JAMA Pediatr* 2020;174:e195316. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5316>.
- [65] Blondin DP, Haman F. Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles. *Handb Clin Neurol* 2018;156:153–73. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00010-2>.
- [66] Clapham JC. Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology* 2012;63:111–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.014>.
- [67] Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:87–96. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.10.005>.
- [68] Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, et al. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:2023–9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2708>.
- [69] Telliez F, Chardon K, Leke A, Cardot V, Tourneux P, Bach V. Thermal acclimation of neonates to prolonged cool exposure as regards sleep stages. *J Sleep Res* 2004;13:337–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00416.x>.
- [70] Song SS, Lyden PD. Overview of Therapeutic Hypothermia. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14:541–8. <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0201-x>.
- [71] McPherson C, Frymoyer A, Ortinau CM, Miller SP, Groenendaal F, Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Management of comfort and sedation in neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2021;26:101264. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101264>.
- [72] Davidson JO, Fraser M, Naylor AS, Roelfsema V, Gunn AJ, Bennet L. Effect of cerebral hypothermia on cortisol and adrenocorticotrophic hormone responses after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Pediatr Res* 2008;63:51–5. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31815b8eb4>.
- [73] Roofthoof DWE, Simons SHP, Anand KJS, Tibboel D, van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology* 2014;105:218–26. <https://doi.org/10.1159/000357207>.
- [74] 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;300:60–70. <https://doi.org/10.1001/jama.300.1.60>.
- [75] 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* 2021;162:353–60. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002046>.
- [76] Abdulkader HM, Freer Y, Garry EM, Fleetwood-Walker SM, McIntosh N. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour. *Early Hum Dev* 2008;84:351–5. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.018>.

- [77] Bouza H. The impact of pain in the immature brain. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2009;22:722–32. <https://doi.org/10.3109/14767050902926962>.
- [78] Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1079–82. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.11.1079>.
- [79] Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J* 2013;4:e0025. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10132>.
- [80] Ranger M, Chau CMY, 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:e76702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076702>.
- [81] Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KPV, Poskitt KJ, Brant R, et al. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics* 2014;133:412–21. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1863>.
- [82] 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 Off J Soc Neurosci* 2018;38:878–86. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017>.
- [83] Thoresen M, Satas S, Løberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-Four Hours of Mild Hypothermia in Unsedated Newborn Pigs Starting after a Severe Global Hypoxic-Ischemic Insult Is Not Neuroprotective. *Pediatr Res* 2001;50:405–11. <https://doi.org/10.1203/00006450-200109000-00017>.
- [84] Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:705–17. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.128>.
- [85] Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999;283:70–4. <https://doi.org/10.1126/science.283.5398.70>.
- [86] Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2003;23:876–82. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003>.
- [87] Sabir H, Dingley J, Scull-Brown E, Chakkarapani E, Thoresen M. Fentanyl Induces Cerebellar Internal Granular Cell Layer Apoptosis in Healthy Newborn Pigs. *Front Neurol* 2018;9:294. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00294>.
- [88] McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet Lond Engl* 2019;393:664–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32485-1).

- [89] 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;88:168–75. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0744-6>.
- [90] Lutz IC, Allegaert K, de Hoon JN, Marynissen H. Pharmacokinetics during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a literature review. *BMJ Paediatr Open* 2020;4:e000685. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000685>.
- [91] Favié LMA, de Haan TR, Bijleveld YA, Rademaker CMA, Egberts TCG, Nuytemans DHGM, et al. Prediction of Drug Exposure in Critically Ill Encephalopathic Neonates Treated With Therapeutic Hypothermia Based on a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis of Seven Drugs and Five Metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:1098–106. <https://doi.org/10.1002/cpt.1917>.
- [92] Smits A, Annaert P, Van Cruchten S, Allegaert K. A Physiology-Based Pharmacokinetic Framework to Support Drug Development and Dose Precision During Therapeutic Hypothermia in Neonates. *Front Pharmacol* 2020;11:587. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00587>.
- [93] Frymoyer A, Meng L, Bonifacio SL, Verotta D, Guglielmo BJ. Gentamicin Pharmacokinetics and Dosing in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2013;33:718–26. <https://doi.org/10.1002/phar.1263>.
- [94] Ruggiero A, Ariano A, Triarico S, Capozza MA, Ferrara P, Attinà G. Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs Context* 2019;8:212608. <https://doi.org/10.7573/dic.212608>.
- [95] NIDCAP. NIDCAP n.d. <https://nidcap.org/> (accessed February 27, 2023).
- [96] Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD006275. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006275.pub3>.
- [97] Courtois E, Cimerman P, Dubuche V, Goiset M-F, Orfèvre C, Lagarde A, et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud* 2016;57:48–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.01.014>.
- [98] Nishitani S, Miyamura T, Tagawa M, Sumi M, Takase R, Doi H, et al. The calming effect of a maternal breast milk odor on the human newborn infant. *Neurosci Res* 2009;63:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.10.007>.
- [99] Filippa M, Poisbeau P, Mairesse J, Monaci MG, Baud O, Hüppi P, et al. Pain, Parental Involvement, and Oxytocin in the Neonatal Intensive Care Unit. *Front Psychol* 2019;10:715. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00715>.
- [100] Craig A, Deerwester K, Fox L, Jacobs J, Evans S. Maternal holding during therapeutic hypothermia for infants with neonatal encephalopathy is feasible. *Acta Paediatr* 2019;108:1597–602. <https://doi.org/10.1111/apa.14743>.
- [101] Ojha S, Dorling J, Battersby C, Longford N, Gale C. Optimising nutrition during therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:F230–1. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315393>.

- [102] Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* 2019;46:673–92. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.08.004>.
- [103] Carbajal R. [Pain in neonates: pharmacological treatment]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 2006;13:211–24. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.12.007>.
- [104] Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical Pharmacokinetics of Sedatives in Neonates. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:423–43. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631060-00003>.
- [105] Mather LE. Clinical Pharmacokinetics of Fentanyl and its Newer Derivatives: *Clin Pharmacokinet* 1983;8:422–46. <https://doi.org/10.2165/00003088-198308050-00004>.
- [106] Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900854>.
- [107] Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010;126:e771-778. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2441>.
- [108] Lally PJ, Pauliah S, Montaldo P, Chaban B, Oliveira V, Bainbridge A, et al. Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy (MARBLE): a prospective multicountry study. *BMJ Open* 2015;5:e008912. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008912>.
- [109] Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, Aubrun F, Langeron O, Coriat P, et al. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br J Anaesth* 2002;89:697–701.
- [110] Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 2014;24:30–8. <https://doi.org/10.1111/pan.12176>.
- [111] Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. *PloS One* 2019;14:e0211910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211910>.
- [112] Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, Su F, Wustoff CJ, Van Meurs KP. Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *J Clin Pharmacol* 2017;57:64–76. <https://doi.org/10.1002/jcph.775>.
- [113] Effects of therapeutic hypothermia on medications. *Neonatal Formul.* 7, John Wiley & Sons, Ltd; 2014, p. 44–7. <https://doi.org/10.1002/9781118819494.ch13>.
- [114] Seguin JH, Erenberg A, Leff RD. Safety and efficacy of sufentanil therapy in the ventilated infant. *Neonatal Netw NN* 1994;13:37–40.
- [115] McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2021;41:383–95. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00878-7>.


- [116] McAdams RM, McPherson RJ, Kapur R, Phillips B, Shen DD, Juul SE. Dexmedetomidine reduces cranial temperature in hypothermic neonatal rats. *Pediatr Res* 2015;77:772–8. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.45>.
- [117] Degos V, Charpentier TL, Chhor V, Brissaud O, Lebon S, Schwendimann L, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against glutamate agonist-induced neuronal cell death are related to increased astrocyte brain-derived neurotrophic factor expression. *Anesthesiology* 2013;118:1123–32. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318286cf36>.
- [118] Dean JM, Gunn AJ, Wassink G, George S, Bennet L. Endogenous alpha2-adrenergic receptor-mediated neuroprotection after severe hypoxia in preterm fetal sheep. *Neuroscience* 2006;142:615–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.066>.
- [119] Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2004;32:1322–6. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000128579.84228.2a>.
- [120] Callaway CW, Elmer J, Guyette FX, Molyneaux BJ, Anderson KB, Empey PE, et al. Dexmedetomidine Reduces Shivering during Mild Hypothermia in Waking Subjects. *PLOS ONE* 2015;10:e0129709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129709>.
- [121] Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med* 2008;23:403–8. <https://doi.org/10.1177/0885066608324389>.
- [122] O'Mara K, Weiss MD. Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience. *AJP Rep* 2018;8:e168–73. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1669938>.
- [123] Cosnahan AS, Angert RM, Jano E, Wachtel EV. Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2021;41:2284–91. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-00998-8>.
- [124] Ezzati M, Broad K, Kawano G, Faulkner S, Hassell J, Fleiss B, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine combined with therapeutic hypothermia in a piglet asphyxia model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:733–42. <https://doi.org/10.1111/aas.12318>.
- [125] McAdams RM, Pak D, Lalovic B, Phillips B, Shen DD. Dexmedetomidine Pharmacokinetics in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *Anesthesiol Res Pract* 2020;2020:2582965. <https://doi.org/10.1155/2020/2582965>.
- [126] 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;79:548–59. <https://doi.org/10.1002/ana.24601>.
- [127] Giordano V, Edobor J, Deindl P, Wildner B, Goeral K, Steinbauer P, et al. Pain and Sedation Scales for Neonatal and Pediatric Patients in a Preverbal Stage

- of Development: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2019;173:1186–97. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3351>.
- [128] Carnevale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2002;3:177–80. <https://doi.org/10.1097/00130478-200204000-00016>.
- [129] van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs* 2005;105:33–6. <https://doi.org/10.1097/00000446-200501000-00019>.
- [130] Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT “behavior” scale. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2005;6:58–63. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149318.40279.1A>.
- [131] Dominguez KD, Lomako DM, Katz RW, Kelly HW. Opioid withdrawal in critically ill neonates. *Ann Pharmacother* 2003;37:473–7. <https://doi.org/10.1345/aph.1C324>.
- [132] 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* 2010;125:e1208-1225. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0489>.
- [133] Baloch RQ, Pinto JM, Greenberg P, Kuo Y-H, Siu A. Evaluation and analysis of the Modified Finnegan Scoring System for assessment of neonatal abstinence syndrome. *J Opioid Manag* 2020;16:189–96. <https://doi.org/10.5055/jom.2020.0567>.
- [134] Patrick SW, Barfield WD, Poindexter BB, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON SUBSTANCE USE AND PREVENTION. Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics* 2020;146:e2020029074. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029074>.
- [135] Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:344–51. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2004.07.008>.
- [136] Zahorodny W, Rom C, Whitney W, Giddens S, Samuel M, Maichuk G, et al. The neonatal withdrawal inventory: a simplified score of newborn withdrawal. *J Dev Behav Pediatr JDBP* 1998;19:89–93. <https://doi.org/10.1097/00004703-199804000-00005>.
- [137] Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2008;9:573–80. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31818c8328>.
- [138] Meau-Petit V, Tasseau A, Lebaill F, Ayachi A, Layouni I, Patkai J, et al. Hypothermie contrôlée du nouveau-né à terme après asphyxie périnatale. *Arch Pédiatrie* 2010;17:282–9. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.10.030>.
- [139] Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald ScottA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18

- Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:57–67. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7218>.
- [140] Lacan L, Betrouni N, Lamblin M-D, Chaton L, Delval A, Bourriez J-L, et al. Quantitative approach to early neonatal EEG visual analysis in hypoxic-ischemic encephalopathy severity: Bridging the gap between eyes and machine. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 2021;51:121–31. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.12.003>.
- [141] Statistical Analysis Software, SAS/STAT n.d. https://www.sas.com/fr_fr/software/stat.html (accessed July 21, 2023).
- [142] Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR : An R Package for Multivariate Analysis. *J Stat Softw* 2008;25. <https://doi.org/10.18637/jss.v025.i01>.
- [143] Bookstein FL. Pathologies of Between-Groups Principal Components Analysis in Geometric Morphometrics. *Evol Biol* 2019;46:271–302. <https://doi.org/10.1007/s11692-019-09484-8>.
- [144] Alberto BFJM Jorge A Navarro. *Multivariate Statistical Methods: A Primer, Fourth Edition*. 4th ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2016. <https://doi.org/10.1201/9781315382135>.
- [145] Husson F, Josse J, Pagès J. *Analyse de données avec R - Complémentarité des méthodes d'analyse factorielle et de classification* n.d.
- [146] Recherche médicale : quel est le cadre légal ? n.d. <https://www.cnil.fr/fr/recherche-medicale-quel-est-le-cadre-legal> (accessed July 21, 2023).
- [147] Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé | CNIL n.d. <https://cnil.fr/fr/declaration/mr-004-recherches-nimpliquant-pas-la-personne-humaine-etudes-et-evaluations-dans-le> (accessed July 30, 2023).
- [148] van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2010;125:e358-366. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0136>.
- [149] Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:803–16. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.574127>.
- [150] WPPSI-IV - Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants - 4ème édition. Pearson Clin Talent Assess n.d. <https://www.pearsonclinical.fr/wppi-iv> (accessed August 23, 2023).
- [151] Biskop E, Paulsdotter T, Hellström Westas L, Ågren J, Blomqvist YT. Parental participation during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives* 2019;20:77–80. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2019.03.004>.
- [152] Heringhaus A, Blom MD, Wigert H. Becoming a parent to a child with birth asphyxia-From a traumatic delivery to living with the experience at home. *Int J Qual Stud Health Well-Being* 2013;8:1–13. <https://doi.org/10.3402/qhw.v8i0.20539>.

- [153] Craig AK, James C, Bainter J, Evans S, Gerwin R. Parental perceptions of neonatal therapeutic hypothermia; emotional and healing experiences. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2020;33:2889–96. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1563592>.
- [154] Thyagarajan B, Baral V, Gunda R, Hart D, Leppard L, Vollmer B. Parental perceptions of hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2018;31:2527–33. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1346074>.
- [155] Grass B, Erlach M, Rathke V, Cippa G, Hagmann C, Brotschi B. Parents' Experiences on Therapeutic Hypothermia for Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE): A Single-Center Cross-Sectional Study. *Qual Manag Health Care* 2023. <https://doi.org/10.1097/QMH.0000000000000414>.
- [156] Zana-Taïeb E, Sizun J, Kuhn P, Reynaud A, GREEN study group from the French Neonatal Society. Practical recommendations on room sizes for hospitalised newborn infants and their families based on a systematic review of the literature. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2022;111:1109–14. <https://doi.org/10.1111/apa.16308>.

Annexe 1


 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 1 sur 18

Rédaction	Validation
<p>Nom / Prénom : BOUKHRIS Mohamed Riadh, GILLIOT Sixtine, EL FATTOUMI Rachida, FLAMEIN Florence</p> <p>Fonction : Praticien Hospitalier, Pharmacienne, Puéricultrice coordinatrice NIDCAP, Praticien Hospitalier</p>	<p>Nom / Prénom : Pour le groupe d'Anoxie : JORIoT Sylvie, CHATON Laurence, LAMBLIN Marie-Dominique, STORME Laurent</p> <p>Fonction : Praticiens Hospitaliers, PU-PH</p>

<p>Périmètre d'application</p> <p>Clinique de médecine néonatale, Maternité, SMUR pédiatrique, Service d'électrophysiologie, Service de neuroradiologie</p>
--

SOMMAIRE

1. Introduction	2
2. Indications	2
2.1. Indications d'un EEG avant H6 de vie	2
2.2. Indication mise en HTC	2
2.3. Précautions en cas d'HTC	2
3. Prise en charge en salle de naissance	3
3.1. Cas de naissance au CHU de Lille	3
3.2. Cas de naissance hors CHU de Lille	3
4. Accueil en réanimation néonatale	4
5. Démarrage de l'HTC	4
6. Gestion du confort	5
6.1. En cas d'intubation nasotrachéale réalisée dans le service	5
6.2. Antalgie médicamenteuse après installation en HTC	5
6.3. Cas Particulier	8
6.4. Antalgie au cours et après réchauffement	8
7. Surveillance du nouveau-né en HTC	8
8. Entretien avec les parents	8
9. Complications possibles dans le contexte anoxie / HTC	9
10. Réchauffement	9
11. Réunion de synthèse au décours de l'HTC	10
12. Retransfert dans une unité d'aval	10
13. Suivi	10
14. Référents Anoxie	10
15. Références bibliographiques	11

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 2 sur 18</p>
--	---	--

1. Introduction

Périmètre : Prise en charge par le CHU de Lille (Service de réanimation néonatale – Pôle femme / mère / nouveau-né) des naissances issues des maternités du GHT (CHU Lille, CH Roubaix, CH Seclin, CH Armentières, CH Hazebrouck, CH Tourcoing), les maternités du CH St Vincent, et les Cliniques du Bois et HPVA, +/- au-delà de ce périmètre si défaut de place dans les autres centres de niveau 3.

L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) est une pathologie de recours nécessitant une prise de décision thérapeutique rapide. La prise en charge (PEC) de l'EAI peut varier selon les différents centres de la région.

L'EAI du nouveau-né est une cause importante de décès (23% des décès néonataux) et des séquelles neurodéveloppementales (20% des cas d'infirmité motrice cérébrale de l'enfant à terme). L'hypothermie thérapeutique contrôlée (HTC) réduit la sévérité de l'apoptose neuronale à la suite d'une EAI. Elle améliore le devenir de ces nouveau-nés. Il convient de démarrer l'HTC (température corporelle entre 33 et 34°C) le plus tôt possible, avant H6 de vie.

2. Indications (recos SFN 2010 + 34-36 SA) cf Algorithme

2.1. Indications d'un EEG avant H6 de vie


- ✓ Terme \geq 34 SA et PN \geq 1800 g.
 - ✓ Et Contexte d'anoxie périnatale (ARCF, HRP, procidence du cordon, accouchement dystocique, ...).
 - ✓ Et Nécessité de réanimation ventilatoire (intubation ou ventilation au masque) au-delà de M10 et/ou Apgar \leq 5 à M10.
Et/ou Acidose majeure PH \leq 7 ou BD \geq 16 mmol/L ou lactates \geq 11 mmol/L avant H1 de vie.
 - ✓ Et Tableau clinique de EAI cf Algorithme (**l'examen clinique est difficile et non discriminant**).
- ⇒ **Cas Particulier** : Dans les cas douteux ou borderline, il faut refaire l'examen clinique et le bilan biologique (PH, Lactates) à H1 de vie puis une surveillance rapprochée, et réaliser un EEG en cas de persistance d'une acidose lactique et/ou de signes cliniques d'EAI.

2.2. Indication mise en HTC

- ✓ Contexte d'anoxie périnatale selon les recos SFN 2010
Et EEG (stade \geq 2)

2.3. Précautions en cas d'HTC

- Hypertension artérielle pulmonaire sévère : risque de majoration.
- Défaillance multi viscérale / CIVD / Syndrome hémorragique non contrôlée : Surveillance clinique et biologique (coagulation) rapprochée.
- Extraction instrumentale avec possible hémorragie intracrânienne : réalisation d'une imagerie avant HTC (idéalement scanner cérébral sans injection).

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 3 sur 18</p>
--	---	--


3. Prise en charge en salle de naissance

3.1. Cas de naissance au CHU de Lille

- Transfert le plus tôt possible en réanimation néonatale pour réévaluation clinique, biologique et EEG. Une surveillance glycémique s'impose.
Si défaut de place en réanimation néonatale, discussion de la situation avec un référent anoxie.
- Si détresse vitale et/ou contexte d'EAI avérée, transfert rapide en réanimation néonatale après en avoir informé l'équipe de réanimation.
- Information succincte des parents sur les raisons de transfert par le pédiatre de maternité qui accompagnera le 2nd parent dans le service de réanimation néonatale.

3.2. Cas de naissance hors CHU de Lille

- Appel obligatoire de la cellule de régulation périnatale régionale Nord-Pas-de-Calais (Tél : 0320440422).
- Vérification de la disponibilité d'un lit et du matériel au CHU Lille.
- Monitoring continu de la température (température cible 35°C).
- Monitoring continu : FC, Saturation en oxygène préductale, pression artérielle.
- Éviter l'hypothermie sévère (< 33°C).
- Surveillance glycémie.
- Pose d'une VVP si possible.
- Transfert urgent au CHU pour évaluation clinique + EEG précoce +/- HTC.
- Information succincte des parents sur les raisons de transfert par le pédiatre maternité et/ou SAMU.
- Recommander l'envoi du placenta en anatomopathologie selon le contexte.
- Transport médicalisé par le SMUR pédiatrique
 - La température cutanée pendant le transport doit être maintenue entre 35 et 36°C
 - Monitoring continu de la SpO2
 - Confort (limitation des secousses, du bruit et des vibrations) et le calme
 - Analgésie adaptée
 - Traitement prioritaire d'une détresse vitale surajoutée
 - Vérification des critères d'inclusion et examen neurologique avant le transport
 - Ne pas administrer de traitement anticonvulsivant prophylactique.

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 4 sur 18</p>
--	---	--

4. Accueil en réanimation néonatale


- Privilégier l'installation dans une chambre calme.
- Vérifier la disponibilité du matériel d'HTC.
- Assurer le calme, éviter les stimulations excessives.
- Noter l'heure d'arrivée.
- Garder le nouveau-né en hypothermie relative (température cible 35°C) avec un monitoring continu de la température (Ne pas réchauffer la table).
- Examen clinique (SARNAT) (cf dossier d'anoxie) + réalisation d'un gaz du sang avec lactates.
- Lister les traitements reçus par l'enfant et les traitements de la mère si elle a reçu une sédation.
- Traitement prioritaire d'une détresse vitale surajoutée (le cas échéant).
- Faire une échographie transfontanellaire (clichés à garder sur Sillage). Si suspicion d'une hémorragie intracrânienne, discuter la réalisation d'un scanner cérébral et prendre un avis neurochirurgical (TSI interne neurochirurgie 31325) selon les résultats.
- Indication de la réalisation d'un EEG précoce et Appel du manipulateur EEG (en heures ouvrables : 33107, sinon alpha page 0657477523) lorsque l'enfant **est sur place** et a été réévalué cliniquement par le médecin de garde.
- Ou Faxer le bon d'EEG hypothermie en heures ouvrables (Fax : 44103).
- ➔ **Faciliter l'accès à l'infirmier de l'EEG dès son arrivée. La réalisation de l'EEG ne doit pas être retardée.**
- Mise à jeun, Perfusion intraveineuse (apport total de liquide à 40 ml/kg/jour). Pas de NaCl ni KCL avant l'installation d'une diurèse.
- Information des parents sur la prise en charge initiale en présence de la puéricultrice + traçabilité dans le dossier médical.

Cas particulier : Si HTC finalement non indiquée, re-transfert de l'enfant selon son état clinique avec programmation d'une consultation de débriefing dans 4 à 6 semaines avec le médecin référent EAI.

5. Démarrage de l'HTC (l'heure de début de l'HTC est l'heure d'une température corporelle $\leq 34^{\circ}\text{C}+++$)

- ✓ Lorsque la décision d'HTC est posée, elle sera prioritaire sur les autres soins (intubation, pose de sonde vésicale, pose de la voie veineuse, ...).
- ✓ Installation du bébé sur le dispositif d'HTC.
- ✓ Température cible 33,5°C pendant 72 heures.
- ✓ Insérer la sonde thermique rectale de 5 cm dans le rectum et sécuriser la fixation sur la cuisse.
- ✓ Vérifier la table chauffante est éteinte.
- ✓ Régler les alarmes du Scope : FC [70 – 160], PAM [45 – 70].

Seule la version informatique du logiciel de gestion documentaire est valide
© Document interne, propriété du C.H.U de Lille

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 5 sur 18</p>
--	---	--

- ✓ Intubation nasotrachéale après prémédication si enfant non intubé.
- ✓ Poser une sonde vésicale.
- ✓ Pose cathéter veineux ombilical.
- ✓ Bilan à réaliser : NFS, CRP (si anamnèse infectieuse positive), TGO/TGP, CPK, LDH, hémostase, EC4, (hémoculture selon contexte), (Tropo, Nt ProBNP si atteinte myocardique associée).
- ✓ Radiographie de thorax.

6. Gestion du confort

Nombreuses sont les études qui ont montré que la douleur, le stress et l'inconfort des nouveau-nés sont à l'origine d'une diminution de l'épaisseur corticale et altèrent la myélinisation, limitant le bon développement neurocognitif de l'enfant. Les antalgiques utilisés pour le traitement de cette douleur le sont généralement en dehors de leur AMM, comportent des effets indésirables non négligeables et ont un effet délétère sur le bon développement cérébral lorsqu'ils sont utilisés de manière chronique. L'objectif de la prise en charge de la douleur chez le nouveau-né repose donc sur la recherche continue d'un équilibre entre le confort de l'enfant et l'épargne thérapeutique.

La prise en charge de l'enfant nécessite de :

- Prévenir l'inconfort et la douleur en limitant les stimulations nociceptives et les procédures invasives.
- Privilégier l'antalgie non pharmacologique en collaboration avec les parents (stratégies environnementales et comportementales) et d'en évaluer l'efficacité.
- Coter la douleur à l'aide de l'échelle Néocomfort. (Les observations comportementales régulières permettront d'ajuster les stratégies et d'administrer l'antalgie à la dose minimale efficace).
- Choisir une stratégie médicamenteuse appropriée lorsque celle-ci a été considérée comme nécessaire dans le cadre du protocole d'HTC. **La durée et la posologie minimale d'antalgiques doivent être systématiquement recherchées.**
- **Indiquer les thérapeutiques utilisées et leur posologie** sur les demandes d'exams cliniques et paracliniques (EEG, PES, PET, ...).


6.1. En cas d'intubation nasotrachéale réalisée dans le service

- ❖ Associer Atropine 20 µg/kg en IVDL + Kétamine 1 mg/kg en IVDL (à répéter par palier de 1 mg/kg jusqu'à une dose max de 5 mg/kg).
- ❖ Si le nouveau-né reste vigile ou insuffisamment sédaté, ajouter du Propofol en IVDL (1mg/kg **max** 3 mg/kg).

Traitements utilisés pendant l'intubation doivent être transcrits sur la demande d'EEG et durant le monitoring.


6.2. Antalgie médicamenteuse après installation en HTC

L'analgo-sédation doit être évaluée de manière régulière avec cotation systématique de l'échelle Néocomfort au minimum 1 fois par poste et en cas d'ajout d'une thérapeutique, d'administration de bolus ou d'augmentation de débit.

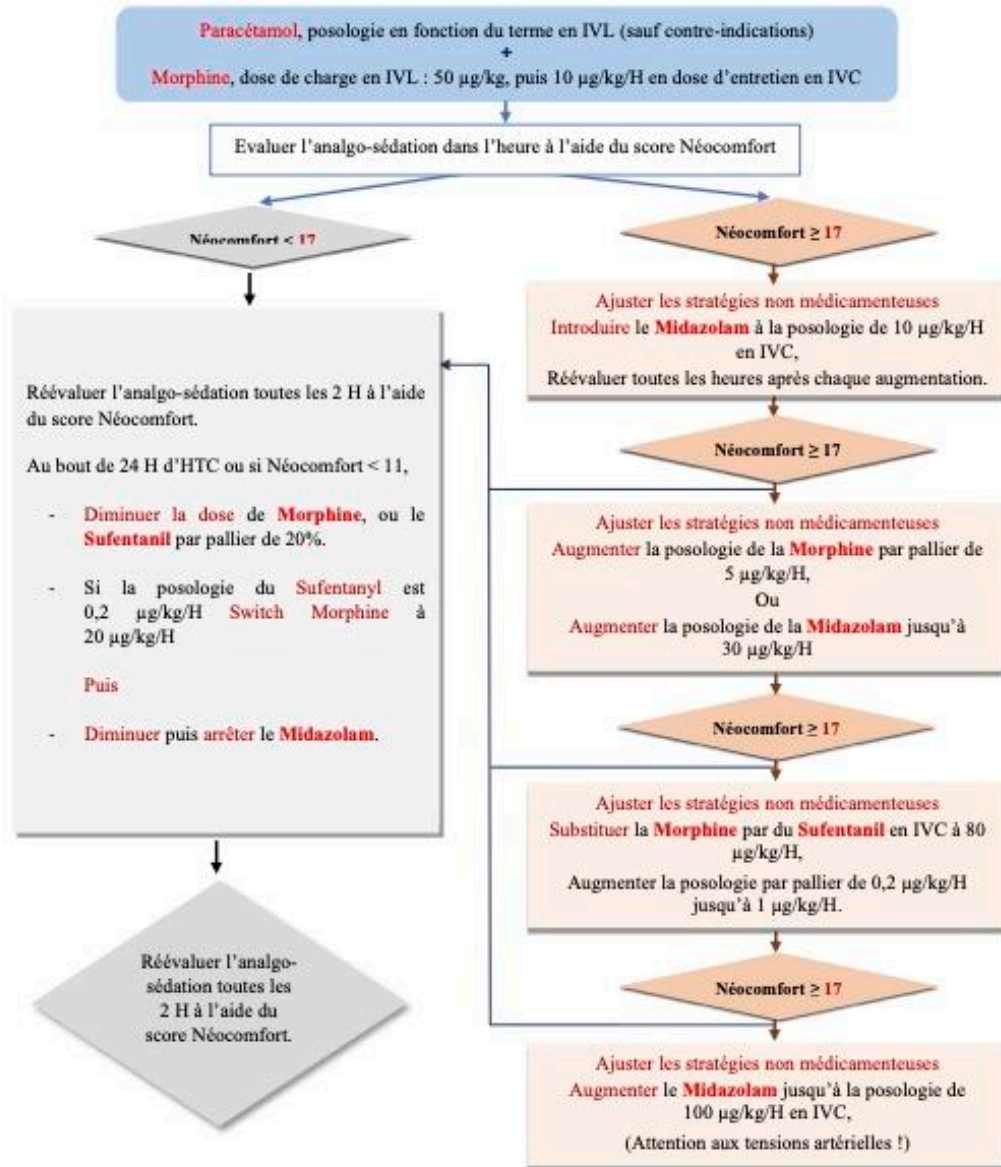
 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 6 sur 18</p>
--	---	--

L'accumulation des molécules analgo-sédatives et leurs potentiels effets néfastes sur le développement nécessitent d'envisager la diminution des thérapeutiques et de la posologie entre H24 et H48. En plus de limiter les effets néfastes à court et à long terme, cela permettra un sevrage progressif en vue de l'extubation et diminuera les risques de syndrome de sevrage.


Pour un bon déroulement des soins, les médicaments ne suffisent pas à eux seuls à juguler l'anxiété du nouveau-né et à garantir son confort. Les observations comportementales apportent une réelle cohérence dans la compréhension du langage du bébé. Ainsi, la philosophie des soins Nidcap (la présence des parents, la réalisation des soins à 4 mains, le cocooning, ajustement des facteurs environnementales (calme, yeux couverts, ...) ...) ne peut pas être une option dans la prise en charge de ces bébés vulnérables. Avant un soin douloureux, l'administration d'un bolus de morphinique peut être envisagée. Elle doit être tracée sur le monitoring EEG. Il est requis de clamber les autres voies de la ligne pour effectuer le bolus. Les surpressions des SAP témoignent de la dispersion du produit. La bonne réalisation du bolus et l'attente du délai d'action sont des éléments majeurs du succès de l'analgésie. Il faut respecter un délai de 5 minutes pour le Morphine® et 2 minutes pour le Sufentanyl®. La posologie administrée varie selon la posologie de base et la réponse de l'enfant. Généralement, il ne faut pas dépasser un bolus de 20 µg/kg pour la Morphine et 0,4 µg/kg pour le Sufentanyl®. Il faut évaluer systématiquement les soins avec le Néocomfort et ajuster les moyens non médicamenteux et les posologies des analgésiques pour les prochains soins.

 Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie	Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 7 sur 18

Algorithme d'adaptation thérapeutique



Seule la version informatique du logiciel de gestion documentaire est valide
 © Document interne, propriété du C.H.U de Lille

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 8 sur 18</p>
--	---	--

6.3. Cas Particulier

En cas de discordance clinique, biologique et EEG précoce ou si tous les critères ne sont pas réunis, à discuter le lendemain en heures ouvrables avec les référents HTC de la nécessité de la poursuite de l'HTC.

6.4. Antalgie au cours et après réchauffement

Au moment du réchauffement, les fonctions hépatiques récupèrent et le métabolisme des médicaments retourne à la normale. Il est nécessaire de suivre le score de sevrage WAT-1 (cf annexe) de manière étroite afin de prévenir tout syndrome de sevrage dans les 4-8 H suivant le réchauffement de l'enfant. Le monitoring EEG est poursuivi durant cette période.


7. Surveillance du nouveau-né en HTC

- ✓ Vérifier la position de la sonde rectale (**risque accru d'hypothermie non contrôlée si sonde mal positionnée**).
- ✓ Monitoring cardio-respiratoire et hémodynamique continu avec une traçabilité horaire sur Logipren.
- ✓ Surveillance de la diurèse.
- ✓ Bilan Entrée-Sortie / 4 H.
- ✓ Ajustement des apports hydriques selon les Bilan Entrées-Sorties (objectif BES = 0) et l'ionogramme sanguin.
- ✓ Surveillance des dextro / 8 H si 2 dextros sont correctes (objectif Dextro > 0,6 g/L).
- ✓ Surveillance cutanée (risque d'hypodermes).
- ✓ Bilan de contrôle à H12 : EC4+ EC7+ IUC, Bilirubine.
- ✓ Bilan H24 : EC4+7, NFS, Coagulation (si 1ère anormale), BH, IUC.
- ✓ Monitoring EEG continu + Echange avec le neurophysiologiste 1 à 2 fois par jour sur l'évolution du monitoring, et de manière plus rapprochée en cas de crise, de suivi de la réponse à un traitement anti-épileptique.
- ✓ Actualiser quotidiennement les informations aux neurophysiologistes (Bon EEG actualisé à faxé).
- ✓ Prise rendez-vous IRM cérébrale et organisation de la réunion de synthèse, mails à envoyer en amont aux participants concernés.

8. Entretien avec les parents

Les deux parents ou à défaut le 2^{ème} parent doit être vu si possible avant l'initiation de l'HTC afin de donner les explications nécessaires en présence de la puéricultrice. L'information fournie doit expliquer le parcours d'un enfant sous HTC et être complétée selon les besoins. Puis les parents seront revus après le début de l'HTC. Organiser le rapprochement de la mère dans les plus brefs délais si naissance outborn.

Entretien systématique à J1 avec les deux parents puis après la réunion de synthèse et **traçabilité dans le dossier médical**.

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 9 sur 18</p>
--	---	--

Informez les parents que le/la psychologue du service est à leur disposition et va se présenter à eux. Pensez à avvertir le/la psychologue afin qu'il/elle passe se présenter. Il est important que les parents puissent bénéficier d'un entretien psychologique afin de pouvoir être soutenus sur le plan émotionnel. Pour le/la psychologue participant aux réunions de synthèse, une rencontre préalable avec les parents contribue à une bonne communication autour de la situation.

9. Complications possibles dans le contexte anoxie / HTC

Attention à l'état hémodynamique

- ✓ Bradycardies (seuil 70 bpm).

Hyponatrémie (risque surajouté de convulsions)

- ✓ Attention aux apports totaux qui doivent être ajustés selon BES +++.
- ✓ Natrémie cible à 135 mmol/L +++.

Aggravation d'un saignement préexistant (surveillance coagulation)

- **Cytostéatonecrose avec hypercalcémie** (surveillance de l'état cutané).
- **Insuffisance rénale oligurique / anurique** → information du néphro-pédiatre le cas échéant.

Si suspicion des convulsions

- ✓ **A confirmer avec l'électrophysiologiste d'astreinte+++ car souvent infra-cliniques.**
- ✓ Dose de charge de **Phénobarbital 20 mg/kg en IVL** (barbitémie à H2 – H6, cible 20 mg/L).
- ✓ Discussion avec les référents anoxie si échec du Phénobarbital.

10. Réchauffement

Début du réchauffement après 72 H précises à partir d'une température contrôlée de 33,5°C.

Augmentation de la température par 0,5°C/H jusqu'à 36,5°C.


Attention au risque de convulsions (risque augmenté à la fin de réchauffement ⇒ **poursuite du monitoring EEG**), hypotension artérielle par vasoplégie, hypoglycémie.

Si l'enfant est toujours intubé, prévoir des médicaments sédatifs et des curares, si besoin, pendant la réalisation de l'IRM cérébrale. Le transport et la gestion de l'enfant pendant l'examen est alors assuré par le médecin du SMUR pédiatrique.

IRM cérébrale après le réchauffement systématique, avant J7.

PEA et PES -PET en cas de signes d'inquiétude ou discordance après avis de neurophysiologistes.

Ne pas lever l'HTC sans réunion collégiale et/ou avis des référents anoxie avant 72 heures.

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie</p>	<p>Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique</p>	<p>Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF] Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 10 sur 18</p>
--	---	---

11. Réunion de synthèse au décours de l'HTC

Avec l'obstétricien, la sage-femme, le pédiatre de maternité, le pédiatre référent, Référent EAI (Dr F Flamein), le neuro-pédiatre (Dr Joriot ou Dr Nguyen ou le neuropédiatre de salle 30177), le neurophysiologiste (Dr Laurence Chaton ou neurophysiologiste d'astreinte 45205), psychologue et puéricultrice référente de l'enfant avec les résultats de l'IRM, le suivi EEG, l'examen clinique et le contexte obstétrical

Une réunion de synthèse doit être organisée après la fin de l'HTC et la réalisation de l'IRM cérébrale, sauf situation particulière nécessitant une réunion plus précoce. Cette réunion a pour but de synthétiser la situation et les examens réalisés, afin de définir un pronostic et un projet de soins en rapport.

Cette réunion doit être organisée obligatoirement dans l'une des unités de la clinique de néonatalogie du CHU de Lille avant la sortie ou le transfert dans un autre hôpital.

12. Retransfert dans une unité d'aval


- Evaluation kinésithérapie motrice.
- Evaluation psychologique des parents +/- organisation d'un relais sur le secteur.
- Information des parents pour le bébé secoué / prévention de la MIN.
- Réalisation des PEA automatisés.
- Programmation du suivi via le secrétariat de néonatalogie (FF 4 à 6 semaines) (Tél 46887 ou 0320445887).

13. Suivi

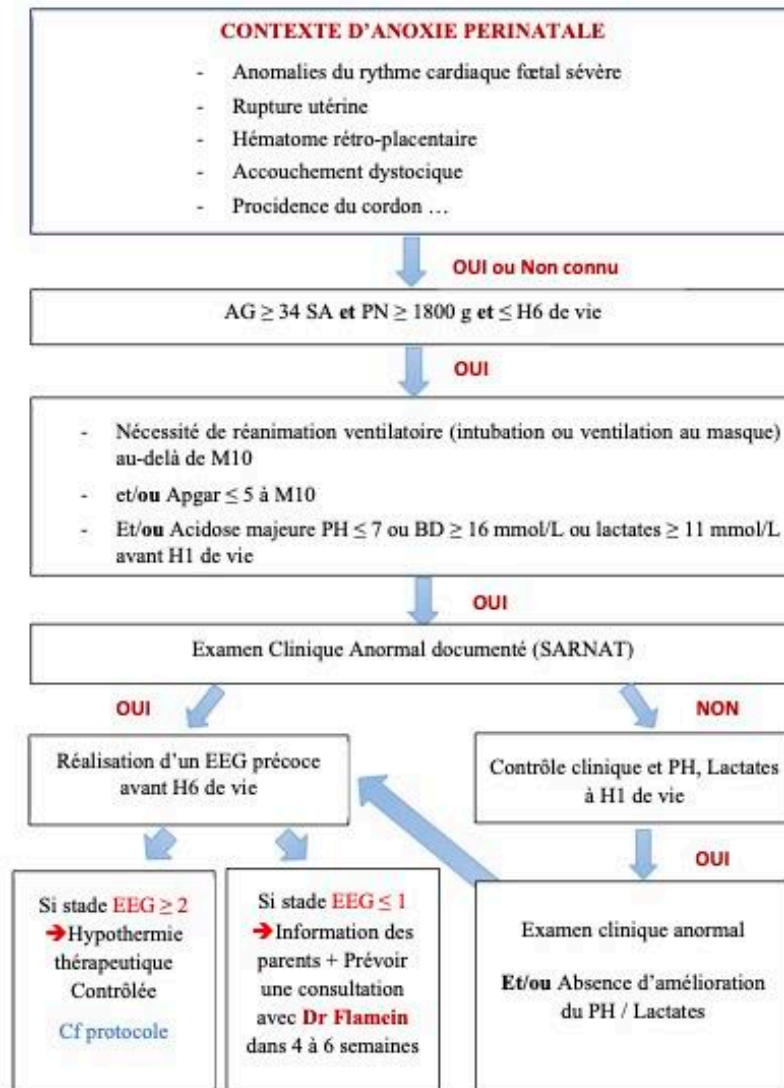
- 4 à 6 semaines : FF + Kinésithérapeute → Tous les enfants
 - /3 mois la première année de vie : FF + kiné (+/- EEG entre 4 et 6 mois)
 - à 12 mois: FF + SJ
 - à 18 mois: FF + kinésithérapeutenfants avec HTC
 - à 24 mois: HDJ neuropédiatrie + EEG +/- IRM cérébrale
 - à 3, 5 et 8 ans FF +SJ
 - à 5 ans : Un Bilan neuropsychologique
- } Enfants avec HTC

14. Référents Anoxie


- Dr Flamein Florence, Néonatalogue, TSI 29588, florence.flamein@chru-lille.fr
- Dr Joriot Sylvie, Neuropédiatre, TSI 32328, sylvie.joriot@chru-lille.fr
- Dr Chaton Laurence, Neurophysiologiste, TSI 83183, laurence.chaton@chru-lille.fr

 Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie	Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE]
		Version : [P_REVISION] Page 13 sur 18

Arbre décisionnel devant une anoxie périnatale




Seule la version informatique du logiciel de gestion documentaire est valide
 © Document interne, propriété du C.N.U de Lille

 Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie	Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 14 sur 18

**Examen neurologique normal et signes cliniques d'encéphalopathie modérée ou sévère,
adaptée de la classification de Sarnat et Sarnat**

	Normal	Encéphalopathie modérée	Encéphalopathie sévère
Conscience	<i>bébé bien présent quand ouvre les yeux : regarde, fixe, suit la cible</i>	bébé peu présent si ouvre les yeux : regard dans le vague	comateux
1- Activité motrice globale	<i>harmonieuse, variée</i>	pauvre ou agitation mouvements stéréotypés : boxe, pédalage	absente ou trémulations de décortication
2- Posture	<i>normale flexion des 4 membres</i>	extension des membres flexion distale	décérébré enroulement des membres supérieurs
3- Tonus axial Tonus périphérique	<i>normal ou hypotonie modérée bonne ouverture des mains</i>	hypotonie franche mains et pieds crispés	flaccide flaccide
4- Succion	<i>efficace</i>	faible ou mâchonnements sans aspiration	absente
5- SNA Pupilles	<i>normales, réactives</i>	myosis	mydriase aréactive
FC	<i>normale, modulée</i>	lente	immuable
Respiration	<i>normale</i>	périodique ou hyperventilation	apnée ou gasps
Réflexes du tronc (cornéens, toux) <i>A examiner si conscience altérée</i>	<i>présents</i>	présents	abolis
6- Convulsions	absentes	+/- présentes	+/- présentes

 Pôle Femme Mère Nouveau-né Clinique de Néonatalogie	Prise en charge du nouveau-né à risque d'Encéphalopathie Anoxo-Ischémique	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE] Version : [P_REVISION] Page 16 sur 18

Echelle Neo-Confort **ENFANT INTUBE**

Excès de sédation, enfant très fatigué après un soin : 6 à 10
 Score Normal : entre 11 et 17
 Douleur ou inconfort possibles : 17 à 22
 Douleur certaine : 23 à 30

1 Date-Heure	2 Date-Heure
<input type="text"/>	<input type="text"/>
3 Date-Heure	4 Date-Heure
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Etiquette patient

Cotation

	1	2	3	4	
VIGILANCE	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 Sommeil profond (yeux fermés, pas de mouvements du visage)
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 Sommeil actif (yeux fermés, mouvements du visage)
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 Eveil calme (yeux ouverts, pas de mouvement du visage)
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 Eveil agité (yeux ouverts, mouvement du visage)
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 Eveillé et hyper alerte
CALME / AGITATION	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 Calme (apparaît présent et / ou tranquille)
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 Légèrement anxieux (montre un peu d'anxiété)
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 Anxieux (est agité mais reste apaisable)
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 Très anxieux (très agité et n'a plus qu'une faible capacité à être apaisable)
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 Paniqué (détresse sévère avec perte totale de capacité à s'apaiser)
VENTILATION	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 Absence de respiration (ne trigge pas)
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 Respiration spontanée sous ventilation assistée
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 Lutte contre le respirateur ou agitation
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 Lutte activement contre le respirateur ou tousse régulièrement
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 Lutte contre le respirateur
MOUVEMENTS	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 Pas ou peu de mouvements
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 Jusqu'à trois mouvements légers des bras ou des jambes
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 Plus de trois mouvements légers des bras ou des jambes
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 Jusqu'à trois mouvements vigoureux des bras ou des jambes
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 Plus de trois mouvements vigoureux des bras ou des jambes ou de tout le corps
TENSION DU VISAGE	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 Muscles du visage relâchés, hypotoniques. (Bouche et mains ouvertes.)
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 Tonus des muscles du visage normal
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 Clignement des yeux et froncement des sourcils intermittents
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 Clignement des yeux et froncement des sourcils permanents
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 Muscles du visage contractés avec grimaces (clignement des yeux, froncement des sourcils, bouche ouverte, plis naso-géniens)
TONUS MUSCULAIRE	1. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 Hypotonique (mains ouvertes, bouche ouverte)
	2. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 Tonus musculaire diminué, moins de résistance que la normale
	3. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 Tonus musculaire normal
	4. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 Tonus musculaire augmenté (poings fermés et/ou orteils recroquevillés, crispés)
	5. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5 Hypertonique (rigidité et flexion des doigts et /ou orteils)
SCORE TOTAL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>				

Seule la version informatique du logiciel de gestion documentaire est valide
 © Document interne, propriété du C.H.U de Lille

AUTEUR : Nom : Basse **Prénom :** Clément

Date de Soutenance : 28/09/2023

Titre de la Thèse : Évaluer les impacts à court et moyen termes de la sédation-analgésie chez les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Pédiatrie

DES : Pédiatrie

Mots-clés : encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale – sédation – analgésie

Résumé :

Contexte : Évaluer les impacts à court et moyen termes de la sédation-analgésie (SA) chez les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI).

Matériel et Méthodes : Dans cette étude rétrospective uni centrique, 51 nouveau-nés à terme (moyenne de 39,2 semaines d'aménorrhée [SD±1,6]), 22 [43%] garçons, 29 [57%] filles, avec une EAI (2019-2022) ayant bénéficié d'une hypothermie thérapeutique (TH) ont été analysés. Les doses de morphiniques, l'utilisation du midazolam et de dexmedetomidine ont été comparées à : la durée d'hospitalisation, à l'aggravation de l'électroencéphalographie (EEG), à la survenue d'un syndrome de sevrage. Les modalités de SA ont ensuite été étudiées par une analyse en composantes principales.

Résultats : Bien que la survenue d'un syndrome de sevrage fût positivement corrélée aux doses de morphiniques, nous n'avons pas trouvé de différence significative sur la durée de séjour et l'aggravation de l'EEG. Les nouveau-nés ayant une issue favorable étaient d'avantage exposés : à des doses élevées de SA, à la polymédication, au midazolam, à la dexmedetomidine, à des doses croissantes. Pour tous, les doses journalières en morphiniques variaient peu. Les nouveau-nés ayant une insuffisance rénale aiguë recevaient des doses plus faibles, contrairement à ceux ayant une cytolysé hépatique.

Conclusion : Nous n'avons pas objectivé d'effet iatrogène à court ni moyen terme.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent STORME

Asseseurs : Madame la Docteure Émilie BOUREL-PONCHEL
Monsieur le Docteur Mohamed Riadh BOUKHRIS
Madame la Docteure Laurence CHATON

Directrice : Madame la Docteure Florence FLAMEIN