

Université de Montréal

Université de Lille / Université catholique de Lille

**Les effets hémodynamiques de la dexmédétomidine chez le nouveau-né admis aux soins
intensifs pédiatriques**

Par

Guillaume Sans

Département de pharmacologie et physiologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine

en vue de l'obtention du grade de maîtrise en pharmacologie,

option pharmacologie clinique

Août 2021

Préparé dans le laboratoire de système d'aide à la décision clinique
Centre de recherche du CHU Sainte Justine

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Département de pharmacologie et physiologie

Ce mémoire intitulé

**Les effets hémodynamiques de la dexmédétomidine chez le nouveau-né admis aux soins
intensifs pédiatriques**

Présenté par

Guillaume Sans

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr Pierre Beaulieu, président du jury – rapporteur

Pr Philippe Jovet, directeur de recherche

Dre Céline Thibault, co-directrice de recherche

Dr Sophie Tremblay, membre du jury

Résumé.

Introduction : La dexmédétomidine, un agoniste α -2 adrénergique, est de plus en plus utilisée pour la sédation et l'analgésie des nouveau-nés nécessitant un support ventilatoire grâce à son absence d'effet dépressif respiratoire. Cependant, elle impacte le système cardio-vasculaire via le système nerveux autonome et pourrait modifier la balance des systèmes sympathiques et parasympathiques (S/PS) et ainsi augmenter la survenue de bradycardie et d'hypotension.

Objectifs : Cette étude a pour objectif de décrire l'utilisation de la dexmédétomidine et d'analyser l'impact de la perfusion continue sur le système cardio-vasculaire et sur la balance du système S/PS des nouveau-nés admis aux soins intensifs pédiatriques.

Méthodes : Nous avons inclus les nouveau-nés (< 28 jours) qui ont reçu une perfusion de dexmédétomidine. Les données ont été collectées à partir d'une base de données haute résolution qui collecte prospectivement, outre les données du dossier clinique informatisé, toutes les données issues des moniteurs et des pousses-seringues. La balance S/PS a été estimée via l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) sur les électrocardiogrammes, extraits de la base de données, en calculant le rapport basses fréquences / hautes fréquences (LH/HF). Les concentrations plasmatiques (CP) de dexmédétomidine ont été simulées en utilisant un modèle pharmacocinétique de population développé dans une population similaire à la nôtre. Les variables ont été comparées sur différentes périodes au cours des 12 premières heures de perfusion à l'aide d'analyses ANOVA et la relation avec les variables pharmacocinétiques a été calculée par régression linéaire.

Résultats : Vingt-trois nouveau-nés ont été inclus dans l'étude. Par rapport aux valeurs témoins, la fréquence cardiaque (FC) a diminué de 19 ± 4 bpm ($p=0,002$) et la pression artérielle moyenne (PAM) a diminué de $8,6 \pm 2,5$ mmHg ($p=0,023$) pendant les 12 premières heures de perfusion. La FC diminuait avec l'augmentation de la CP simulée (coefficient de régression de $-8,6$ [95% IC : $-1,9 ; -6,3$]). Le rapport LF/HF a montré une tendance à la diminution sans retrouver de différence statistiquement significative ($p=0,077$).

Conclusion : La FC et la PAM semblent diminuées sous dexmédétomidine tout en restant dans des valeurs normales pour le nouveau-né. L'ampleur de la diminution de la FC semble liée à

l'augmentation des CP. De plus, la tendance de diminution de la balance S/PS suggère une réduction du contrôle sympathique chez le nouveau-né recevant la dexmédétomidine. Cependant, l'ensemble de ces résultats doit encore être confirmé par des études plus larges et prospectives.

Mots clefs : Dexmédétomidine, agoniste α -2 adrénergique, variabilité du rythme cardiaque, nouveau-né, soins intensifs pédiatriques.

Abstract:

Introduction: Dexmedetomidine, an adrenergic α -2 agonist, has been increasingly used for sedation and analgesia in neonates due to its lack of respiratory depressant effect. However, it impacts the cardiovascular system via the autonomic nervous system. It could modify the sympathetic/parasympathetic balance (S/PS balance) and result in an increased risk of bradycardia and hypotension.

Objectives: This study aimed to describe the utilization of intravenous dexmedetomidine infusion and characterize its impact on the hemodynamics, including S/PS balance, in critically ill neonates.

Methods: We retrospectively included neonates (<28 days) who received a dexmedetomidine infusion. Data were collected from a high-fidelity database that prospectively collects all data from the monitors, infusion pumps, and electronic medical records. The S/PS balance was assessed by analyzing heart rate variability from database electrocardiograms. This was done using the low/high frequency (LF/HF) ratio with frequency band adapted for neonatal population. Dexmedetomidine plasma concentrations (PC) were simulated using a published population pharmacokinetic model. The variables were compared at different times during the first 12 hours of infusion using ANOVA analyses and their association with pharmacokinetics variables was evaluated using linear regression.

Results: A total of 23 neonates were included. When compared to baseline values, heart rate (HR) values decreased by 19 ± 4 bpm ($p=0.002$), and mean arterial pressure (MAP) decreased by 8.6 ± 2.5 mmHg ($p=0.023$) 12 hours following the initiation of infusion. HR decreased proportionally with increased simulated PC over 12 hours (regression coefficient: -8.6 [95% IC: $-10.9 - 6.3$]). The LF/HF ratio tended to decrease over the same period, although this was not statistically significant ($p=0.077$).

Conclusion: In critically ill neonates, HR and MAP decreased on dexmedetomidine infusion but remained within normal neonatal values. The decrease in HR was associated with higher simulated PC. Moreover, the decreasing trend of S/PS balance suggest a reduction in sympathetic control in

the neonate receiving dexmedetomidine. However, these results need to be confirmed with larger prospective studies.

Keywords: Dexmedetomidine, α -2 agonist, heart rate variability, neonates, pediatric intensive care

Table des matières.

Résumé.	2
Abstract:	4
Liste des tableaux.	8
Listes des figures.	9
Liste de sigles et des abréviations.	10
Remerciements	11
Préambule :	13
I. Introduction	13
I.1. La sédation et l'analgésie aux soins intensifs pédiatriques.	13
I.1.1. Définitions et objectifs	13
I.1.2. Effets délétères de la sédation et de l'analgésie.	14
I.1.3. Evaluation de la sédation et de l'analgésie.....	15
I.1.4. Les médicaments analgésiques et sédatifs utilisés aux soins intensifs pédiatriques ..	16
I.2. La dexmédétomidine, une molécule prometteuse ?	18
I.2.1. Structure chimique	18
I.2.2. Données pharmacocinétiques adultes.....	18
I.2.3. Mode d'action	19
I.2.4. Effet sédatif.	20
I.2.5. Effet analgésique.	20
I.2.6. Avantages et effets secondaires.....	21
I.2.7. Chez le nouveau-né ?	22
I.3. Evaluation du système nerveux autonome : la variabilité du rythme cardiaque (VRC).	24
I.4. Objectifs du travail.	26
II. Matériels et Méthodes	27

II.1. Population.....	27
II.2. Base de données recherche à haute résolution.....	28
II.3. Extraction de données patientes.....	28
II.4. Extraction des données reliées à l’administration des médicaments en perfusion continue	30
II.5. Simulations des concentrations plasmatiques.....	30
II.6. Extraction des variables physiologiques.	32
II.7. Calcul du ratio HF/LF	33
II.8. Analyses statistiques.....	36
II.9. Considérations éthiques.....	37
III. Résultats	38
III.1. Inclusion	38
III.2. Caractéristiques de l’échantillon.	38
III.3. Données de perfusion et simulation des concentrations plasmatiques	39
III.4. Analyse de la fréquence cardiaque en fonction des données pharmacocinétiques	42
III.5. Analyse la pression artérielle moyenne	43
III.6. Analyse du ratio LF/HF en fonction du temps.	44
IV. Discussion.....	46
V. Conclusion.....	52
Références	54
Annexe 1 :.....	59
Annexe 2 :.....	61

Liste des tableaux.

<u>Tableau 1</u> : Critères d'inclusions et d'exclusions	27
<u>Tableau 2</u> : Variables liées au patient relevées dans le dossier patient informatisé	28
<u>Tableau 3</u> : Modèle pharmacocinétique décrit par <u>van Dijkman et al, 2019</u> (49).....	32
<u>Tableau 4</u> : Variables physiologiques extraites de la base de données haute résolution	33
<u>Tableau 5</u> : Données descriptives de l'échantillon	39

Listes des figures.

<u>Figure 1</u> : Représentation de la structure chimique de la dexmédétomidine (30).....	18
<u>Figure 2</u> : Les récepteurs adrénergiques au niveau synaptique, extraite de Neuropsychopharmacologie, Elsevier Masson, 2019.	19
<u>Figure 3</u> : Mécanisme d'action spinal de l'analgésie de la dexmédétomidine (37)	21
<u>Figure 4</u> : Formules du modèle de pharmacocinétique de population publié par <u>van Dijkman et al, 2019</u> (49).	31
<u>Figure 5</u> : Signal après le « pre-processing » du logiciel via Python.....	34
<u>Figure 6</u> : Détection des ondes R via le logiciel HRV analysis	35
<u>Figure 7</u> : Exemple de manque dans le signal nécessitant d'être interpolé	36
<u>Figure 8</u> : Diagramme des flux (SIP = soins intensifs pédiatrique)	38
<u>Figure 9</u> : Répartition de la dose administrée en mcg/kg/h lors des 12 heures de suivi	40
<u>Figure 10</u> : Évolution des concentrations plasmatiques simulées en fonction du temps.	40
<u>Figure 11</u> : Évolution des fréquences cardiaques moyennes en fonction du temps.....	41
<u>Figure 12</u> : Fréquence cardiaque en fonction des concentrations plasmatiques simulées.	42
<u>Figure 13</u> : Evolution de la moyenne des différences de PAM (mmHg) en fonction du temps ...	43
<u>Figure 14</u> : Comparaison du ratio LF/HF lors de la période témoin (avant l'initiation de la perfusion) vs. à la fin des 12 heures (moyenne de 3 segments d'analyses = 45min).....	44
<u>Figure 15</u> : Évolution du ratio LF/HF en fonction du temps avec droite de tendance.	45

Liste de sigles et des abréviations.

- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANOVA : Analysis of variance
- Bpm : Battement par minute
- CHU : Centre hospitalier universitaire
- ECG : électrocardiogramme
- ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
- FC : Fréquence cardiaque
- FLACC : (F) Face; (L) Legs; (A) Activity; (C) Cry; (C) Consolability score
- FDA : Food and drugs administration
- HF : Hautes fréquences
- ICCA : IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
- IQR : *interquartile range* / espace inter quartile.
- LF : *Low frequencies* / Basses fréquences
- LNHD : Lunette nasale haut débit
- ORL : Oto-rhino-laryngologie
- PAM : Pression artérielle moyenne
- PELOD : Pediatric Logistic Organ Dysfunction
- Ratio LF/HF : rapport basses fréquences / hautes fréquences.
- RR : intervalle entre deux ondes R.
- SA : Semaines d'aménorrhées
- SNA : Système nerveux autonome
- $T_{1/2}$: Temps de demi-vie
- USIP / SIP : Unité de soins intensifs pédiatriques
- VAD : Ventricular assist device
- VNI : Ventilation non invasive
- VRC : Variabilité du rythme cardiaque

Remerciements

Je tiens, dans un premier temps, à remercier chaleureusement mon directeur de recherche, le Pr Philippe Jovet, qui a cru en moi par webcam interposée à 6000 km de distance et m'a permis de monter de A à Z, ce projet transatlantique.

Je tiens également à remercier ma co-directrice de mémoire du côté de l'hexagone, le Pr Marie-Laure Charkaluk, qui a cru en mon projet de maîtrise dès le premier jour lorsque je suis venu la voir en tant que vice-doyenne de notre petite Faculté de Médecine de l'Université catholique de Lille et qui a accepté de s'investir en tant que co-directrice de recherche dans ce projet et faire naître cette collaboration franco-québécoise qui m'a tant apportée.

Je remercie ensuite ma co-directrice québécoise, le Dr Céline Thibault, qui m'a apporté son savoir et son encadrement en pharmacologie clinique et en soins intensifs afin de mener à bien ce travail.

Je remercie également l'ensemble des professeurs et des personnels administratifs de ma Faculté de Médecine qui m'ont aidé à construire ce projet personnel « sur mesure » avec une mention spéciale à Mme Karine Zaborowski, responsable des relations internationales qui m'a accompagné durant ce voyage au Québec.

Je remercie le Dr René Cardinal, directeur du programme de pharmacologie clinique pour son aide précieuse et sa confiance dans ma volonté de valider une maîtrise au Québec sur mon année de césure.

Je remercie spécialement le Dr Sally al Omar pour son encadrement de tous les jours au sein du laboratoire, et d'avoir toujours su adapter son langage d'ingénieur à nos compréhensions informatiques limitées de médecin.

Je remercie également tous les chercheurs qui se sont investis sur le projet, qui m'ont aidé, conseillé, corrigé ainsi que toute l'équipe de recherche du laboratoire des soins intensifs pour leur accueil, en particulier Simon, Masoumeh, Guillaume, Gabriel, Atsushi et Jérôme.

Je remercie l'Université de Montréal et l'ensemble de l'équipe pédagogique et administrative de la Maîtrise en pharmacologie clinique pour m'avoir permis d'étudier dans un programme d'une si grande qualité.

Je remercie mes amis montréalais, ces très jolies rencontres qui m'ont permis de vivre cette expérience d'un an (enfin presque #COVID) à l'étranger de manière aussi agréable et en particulier Mathias mon binôme de recherche.

Je remercie également spécialement Inès et Bastien, mes co-externes français pour avoir relu et corrigé ce mémoire avec leur regard extérieur d'étudiant en médecine.

Enfin, ces remerciements ne seraient pas complets sans un immense merci à mes parents et à l'ensemble de ma famille qui me soutiennent chaque jour dans mon parcours d'étudiant en médecine et qui, non sans craintes de me voir partir de l'autre côté de l'océan, m'ont soutenu tout au long de l'expérience canadienne.

Préambule :

La prescription de médicaments en pédiatrie, et particulièrement en néonatalogie, est un versant délicat de la pratique quotidienne. En effet, la plupart des médicaments sont utilisés en dehors de leurs recommandations par les agences de santé en raison d'un manque de données probantes. Les études cliniques dans cette population étant rares car posant de nombreux problèmes méthodologiques et éthiques, leurs utilisations en pédiatrie découlent donc souvent d'extrapolation des données des études cliniques chez l'adulte. Cependant, la physiologie de l'enfant et, a fortiori, celle du nouveau-né diffèrent sur de nombreux points. Il en résulte donc un manque de données sur leur sécurité et surtout leurs différents effets dans cette population particulière. De ce fait, les études de pharmacologie clinique en néonatalogie revêtent une grande importance pour tenter de pallier ce manque et permettre d'optimiser la prise en charge des nouveau-nés.

I. Introduction

I.1. La sédation et l'analgésie aux soins intensifs pédiatriques

I.1.1. Définitions et objectifs

Les services de soins intensifs pédiatriques reçoivent des enfants présentant tous types de pathologies graves, nécessitant une surveillance rapprochée et différentes thérapeutiques de soutien de défaillance d'organe. Les pathologies et les actes de soins dans ces services sont pourvoyeurs de douleur et de stress (1,2). L'analgésie et la sédation ont donc une place centrale dans la prise en charge en soins intensifs pédiatriques. Une conférence de consensus de la Société de Réanimation en Langue Française de 2008 précise des objectifs pour une sédation optimale (3). Ces objectifs sont identiques chez l'enfant et l'adulte et se regroupent en deux parties :

I. Assurer le confort et diminuer le stress du patient

Cette conférence de consensus définit une sédation optimale lorsque « le patient [est] non douloureux, calme, conscient ou facilement réveillable » (3). De plus, il a été montré que le niveau de stress du patient pouvait avoir des conséquences psychiques pouvant aller jusqu'au syndrome

de stress post-traumatique (4). Une sédation-analgésie optimale permet de réduire ces conséquences sur le développement psycho-affectif des enfants après leur passage en soins intensifs (3).

II. Permettre une bonne sécurité et tolérance des soins

Une sédation optimale permet de diminuer les évènements intercurrents néfastes lors des périodes d'agitations du patient (extubation accidentelle, ablation non-désirée de cathéters, etc.) et de permettre une meilleure tolérance des thérapeutiques invasives, facilitant par exemple la synchronisation avec le respirateur artificiel (3). En effet, une étude prospective de *Popernack et al.* a démontré qu'une meilleure gestion de la sédation était reliée à une diminution significative des extubations accidentelles dans une unité de soins intensifs pédiatriques (5).

Enfin, la sédation et l'analgésie en réanimation font entièrement partie de la prise en charge curative du patient. En effet, elles peuvent viser des objectifs particuliers en fonction de la pathologie sous-jacente. Par exemple, il a été démontré que dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë la sédation était partie prenante des thérapeutiques, notamment en réduisant la consommation d'oxygène des tissus et en réduisant les traumatismes liés à la ventilation mécanique non-synchronisée (6,7).

L'ensemble de ces effets bénéfiques confirment la place primordiale que doit avoir la sédation et l'analgésie chez l'enfant gravement malade. Cependant, les effets positifs de ces thérapeutiques doivent être mis en balance avec ses nombreux effets délétères.

I.1.2. Effets délétères de la sédation et de l'analgésie.

Un excès de sédation est néfaste pour l'enfant en réanimation. En effet, de nombreux effets indésirables et complications sont liés directement ou indirectement aux sédatifs. Un premier exemple concerne la durée de ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation en soins intensifs pédiatriques ainsi que l'ensemble des complications qui leur sont reliés. Un excès de sédation peut provoquer une hypoventilation qui est reliée à une augmentation des échecs d'extubation programmée et donc à un allongement du temps de ventilation et du temps de séjour (8). Ces complications peuvent également s'expliquer par une plus grande perte musculaire liée à

l'immobilisation. Il est d'ailleurs montré qu'une meilleure gestion de la sédation permettant une mobilisation plus précoce diminue significativement la durée de séjour aux soins intensifs (9).

Le deuxième exemple concerne directement les effets indésirables des traitements regroupant des effets de tolérance, de dépendance et donc de risque de sevrage à l'arrêt. Le syndrome de sevrage (regroupant le plus souvent une anxiété, une agitation, une fièvre, des insomnies, une hypersudation et une tachypnée) touche environ 35% des enfants ayant bénéficiés d'une sédation (10). Ce syndrome est significativement associé à des quantités plus importantes et des durées plus longues de thérapeutiques de sédation et d'analgésie (11).

Enfin, une sédation prolongée est un facteur de risque pour le patient de développer un délirium (12). Le delirium regroupe : désorientation tempo-spatiale, troubles de l'attention, variabilité de vigilance, troubles du cycle éveil-sommeil et ralentissement et/ou agitation psychomotrice (13). Bien que son mécanisme demeure mal compris, il serait potentiellement lié à une altération de la neurotransmission au niveau de l'équilibre entre les système dopaminergique, cholinergique et gabaergique. De nombreux sédatifs, comme les benzodiazépines, agissent au niveau des récepteurs gaba et pourrait induire ce déséquilibre (14).

Il est donc clairement admis qu'une sédation équilibrée sans surdosage ou sous dosage est optimal pour la prise en charge. Cet équilibre doit être recherché pour atteindre la balance bénéfice/risque la plus favorable possible tout en répondant aux objectifs thérapeutiques. Des stratégies de titrage des traitements (s'appuyant sur l'évaluation de la sédation et de l'analgésie) sont utilisées dans les unités de soins intensifs pédiatriques afin d'adapter au mieux les doses selon les besoins individuels.

I.1.3. Evaluation de la sédation et de l'analgésie

Pour permettre de s'ajuster aux besoins du patient, une évaluation précise et fréquente de la douleur et de la sédation sont nécessaires. Il est recommandé d'évaluer précisément la douleur avant toute prescription d'antalgiques ou sédatifs (15). Cependant, chez le nouveau-né gravement malade, les méthodes traditionnelles d'évaluation utilisées chez l'adulte et l'enfant conscient (comme l'échelle numérique et l'échelle visuelle analogue) ne sont pas utilisables (13–15).

L'évaluation de la douleur chez le nouveau-né doit donc faire appel à des aspects subjectifs d'hétéroévaluation qui regroupent des indicateurs comportementaux (expressions faciales, mouvements corporels, pleurs, etc.) et des aspects physiologiques plus objectifs (modification de la fréquence cardiaque et respiratoire, de la pression artérielle, de la saturation en oxygène, etc.) (16).

Chaque méthode d'évaluation répond à une situation clinique précise. En effet, il faut adapter l'échelle en fonction des caractéristiques du patient (nouveau-né vs. enfant plus âgé, prématuré vs. né à terme), du type de douleur ou de la situation clinique (mode de ventilation, soins critiques vs classiques). Par exemple, l'échelle COMFORT-B est spécifiquement adaptée à l'évaluation de la douleur et la sédation de l'enfant sous ventilation artificielle, sous sédation, sans possibilité de communiquer (17–20). Ce score, s'étendant de 6 à 30, se divise en seuil de prescription : «

- Excès de sédation : 6 à 10
- Enfant confortable, sédation adéquate : 11 à 17
- Enfant dans un état frontière, douleur possible : 17 à 22
- Enfant nettement inconfortable, douloureux : 23 à 30 » (21).

Ce score est donc un parfait exemple de l'intérêt concret du score de douleur dans la prescription en pratique courante chez le nouveau-né en réanimation.

I.1.4. Les médicaments analgésiques et sédatifs utilisés aux soins intensifs pédiatriques

Pour obtenir un état de sédation et d'analgésie satisfaisant, de nombreux médicaments sont utilisés seuls ou en association, regroupés sous le terme « moyens médicamenteux ». De nombreuses autres stratégies regroupées sous le terme de « moyens non-médicamenteux » sont également utilisés en réanimation (comme les soins infirmiers, la réduction du bruit dans la chambre ou encore l'accompagnement des parents). De nombreuses études montrent l'intérêt de ces techniques dans l'amélioration de la prise en charge et dans la qualité de la sédation-analgésie, ainsi qu'une réduction des doses nécessaires en sédatifs et analgésiques, réduisant ainsi les effets néfastes de telles thérapeutiques (16). La population néonatale est d'ailleurs particulièrement

sensible à ces alternatives, de nombreuses études montrant leur efficacité dans l'amélioration du confort du nouveau-né, et dans l'épargne antalgique (22). Par exemple, l'administration de 0,5 à 2 ml de saccharose à 25 % associée à une succion sur une tétine est largement recommandée lors de procédures comme alternative non-médicamenteuse pour les nourrissons de moins de quatre mois (15). Cependant ces méthodes ne seront pas développées plus en détail dans ce mémoire.

Le sédatif idéal en pédiatrie devrait présenter des effets intéressants d'anxiolyse, d'analgésie, de diminution de la vigilance et d'amnésie, sans pour autant provoquer d'effets indésirables. Ce médicament parfait n'existant pas, des stratégies de co-administrations sont adoptées afin de compenser les défauts de chaque molécule isolée (23). Cependant les études prospectives d'évaluation de ces thérapeutiques restent rares. De nouvelles molécules apparaissent aujourd'hui comme des alternatives intéressantes (ex : dexmédétomidine) mais elles sont utilisées hors des autorisations de mises sur le marché (AMM) ce qui signifie que leur efficacité et leur innocuité chez l'enfant n'ont pas été rigoureusement évalués (24). Par exemple, le fentanyl, le lorazépam ou encore la dexmédétomidine, qui nous intéresse ici, n'ont pas l'AMM chez l'enfant ou le nouveau-né.

La combinaison la plus couramment utilisée en pédiatrie est le couple benzodiazépine/opioïde (25). Cependant, cette association s'associe à des effets secondaires à court terme comme la dépression respiratoire, la constipation, l'agitation paradoxale ainsi que les effets de tolérance et de sevrage (10). Par ailleurs, de plus en plus de données précliniques et cliniques suggèrent des effets délétères sur le développement neuronal pouvant entraîner des conséquences importantes sur le long terme. En effet, lors d'essais précliniques chez l'animal, un effet pro-apoptotique a été trouvé de multiples fois pour ces molécules. Les études menées en clinique montrent des anomalies du développement psychomoteur de l'enfant, en particulier des troubles cognitifs variés et des troubles du comportement (26–28). Le développement et l'utilisation de nouvelles molécules paraissent donc intéressants.

I.2. La dexmédétomidine, une molécule prometteuse ?

La dexmédétomidine est une molécule relativement nouvelle qui a été approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1999 pour la sédation et l'analgésie à court terme (< 24 heures) en unité de soins intensifs. Depuis plusieurs années, sa mise à disposition en perfusion continue connaît un vif intérêt pour la sédation chez l'adulte et l'enfant en soins critiques, notamment comme alternative aux sédatifs conventionnels, et ce grâce à son mode d'action différent (29). Elle se pose également en alternative à la clonidine : une molécule anesthésique plus ancienne, au mode d'action similaire mais possédant des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes.

I.2.1. Structure chimique

La dexmédétomidine est l'énantiomère (S) de la médétomidine, un agent anesthésique et analgésique. Son nom chimique est : (S)-4-[1-(2,3-diméthylphényl)-éthyl]-1H-imidazole et sa structure est détaillé dans la *Figure 1*.

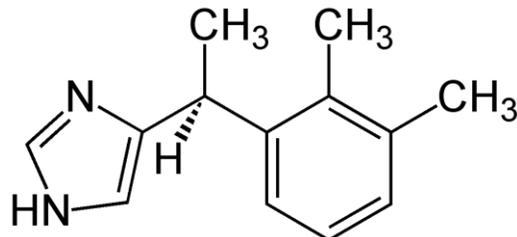


Figure 1 : Représentation de la structure chimique de la dexmédétomidine (30).

I.2.2. Données pharmacocinétiques adultes.

Lors d'une administration par bolus intraveineux, la distribution de la dexmédétomidine est rapide (31). Sa demi-vie de distribution a été évaluée à environ 6 minutes et le volume de distribution lié au poids corporel à l'état d'équilibre chez les volontaires sains est d'environ 1,31 à 2,46 L/kg (32). Sa liaison aux protéines plasmatiques est très élevée avec une fraction libre d'environ 6% (31). Dans les études animales précliniques, il a été constaté que la dexmédétomidine traverse facilement les barrières hémato-encéphalique et placentaire (32). Son métabolisme

hépatique passe essentiellement par une N-glucuronidation, N-méthylation, et oxydation via le cytochrome P450 (CYP2A6 principalement) en métabolite inactif éliminé majoritairement dans les urines (31). Sa demi-vie d'élimination chez l'adulte est de 2-2,5 h : très inférieure à celle de la clonidine ($T_{1/2} = 9-12$ h). La biodisponibilité par voie orale est très faible, lié à un effet de premier passage hépatique important mais la dexmédétomidine est bien absorbée par les muqueuses intranasales et sublinguales, ce qui parait offrir une alternative intéressante (32).

I.2.3. Mode d'action

La dexmédétomidine est un agoniste sélectif et puissant des récepteurs α_2 -adrénergiques utilisé pour ses propriétés anxiolytiques, sédatives et analgésiques. Elle est hautement sélective pour les récepteurs α_2 avec un rapport $\alpha_2:\alpha_1$ de 1620:1 (32) qui représente une sélectivité 8 à 10 fois plus élevé que la clonidine (33). Le récepteur α_2 -adrénergique, pour lequel il existe trois sous-types (α_{2A} ,

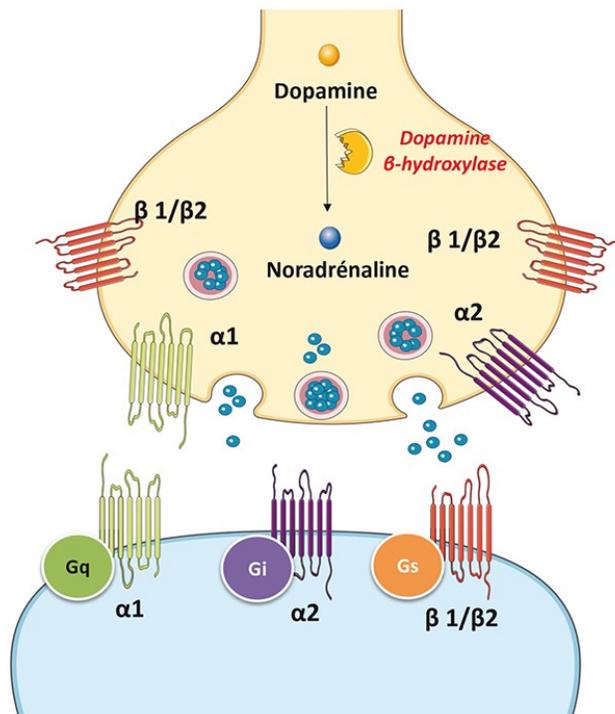


Figure 2 : Les récepteurs adrénergiques au niveau synaptique, extraite de Neuropsychopharmacologie, Elsevier Masson, 2019 reproduit avec autorisation.

α_{2B} et α_{2C}), est un récepteur, couplé à une protéine G inhibitrice (type Gi/Go), impliquant une diminution de production d'adénylate cyclase. L'effet antalgique et anxiolytique est majoritairement lié à l'action sur le récepteur α_{2A} . Au niveau central, ce récepteur (principalement $\alpha_{2A/C}$) est majoritairement présynaptique et inhibe ainsi la libération de noradrénaline au niveau de la fente synaptique (31,34). Au niveau périphérique, ces récepteurs sont également présents au niveau des vaisseaux sanguins et dans la plupart des organes (notamment le cœur, pancréas, rein (31)).

I.2.4. Effet sédatif.

La dexmédétomidine à dose thérapeutique induit un type de sédation appelé « sédation vigile » ou « sédation consciente ». Cette sédation peut s'apparenter à un sommeil physiologique ou un sommeil réparateur constaté après une période de privation de sommeil (35). En effet, la dexmédétomidine est connue pour favoriser les circuits d'induction du sommeil médiés par l'activation des récepteurs α_2 présynaptiques centraux dans le locus coeruleus (36). Cet effet serait concentration-dépendant permettant à plus haute dose d'induire une sédation profonde jusqu'à une anesthésie générale (35).

I.2.5. Effet analgésique.

La dexmédétomidine possède des propriétés antalgiques par son effet spinal et périphérique. En effet, la transmission de la douleur est supprimée par l'hyperpolarisation des interneurons au niveau de la corne dorsal de la moelle (

Figure 3). On observe également une réduction de la libération de transmetteurs nociceptifs, tels que la substance P et le glutamate (35). De nombreuses applications de cet effet ont été testées : épargne opioïde, prévention des douleurs chroniques postopératoires, traitement local de l'allodynie. Cependant, son utilisation comme antalgique pur reste largement discutée (32,35).

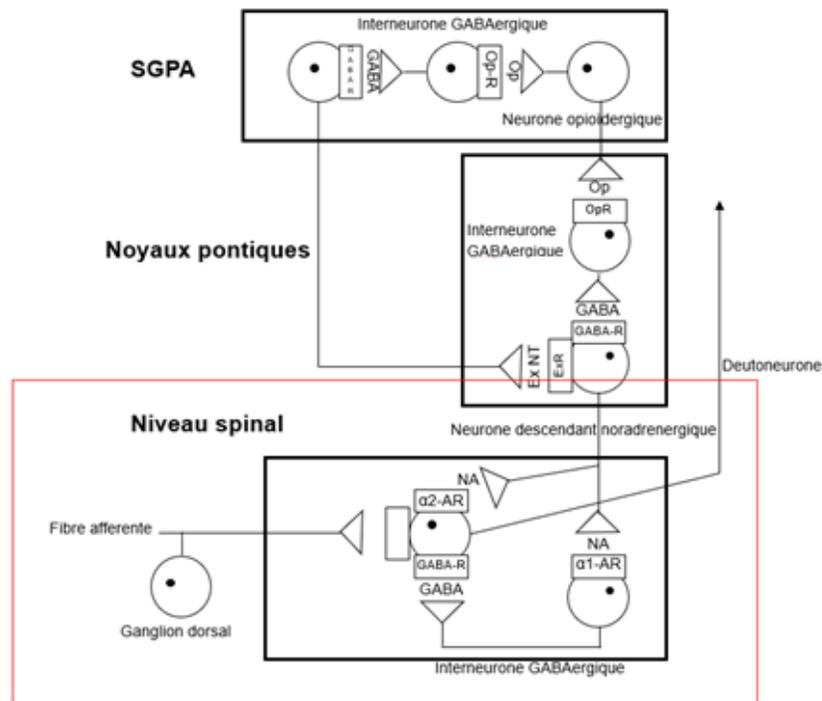


Figure 3 : Mécanisme d'action spinal de l'analgésie de la dexmédétomidine (37), SGPA = substance grise périaqueducule, reproduit avec autorisation de l'auteur.

I.2.6. Avantages et effets secondaires

Son utilisation grandissante depuis sa mise sur le marché est liée à plusieurs avantages. Contrairement à de nombreuses molécules sédatives et analgésiques, elle possède un effet dépressif respiratoire minime même à doses élevées. Cet avantage permet l'élargissement de son utilisation à des situations spécifiques où le maintien d'une fonction ventilatoire spontanée est nécessaire : comme pour le maintien de la sédation en ventilation non-invasive ou avant une extubation (35). Cependant, une moins bonne réponse à l'hypercapnie est retrouvée à des doses importantes ce qui limite son utilisation dans un service de soins critiques avec une surveillance cardiaque et respiratoire continue (32).

De plus, des données précliniques suggèrent des effets neuroprotecteurs potentiels à court et à long terme. En effet, on retrouve notamment une diminution de la pression intracrânienne et une

réduction dose-dépendante du débit sanguin et de l'activité métabolique cérébrale (35). À plus long terme, chez la souris, la dexmédétomidine semble prévenir les phénomènes de neuro-apoptose observés habituellement lors d'une sédation prolongée (38).

Cependant, comme tout médicament, la dexmédétomidine n'est pas dénuée d'effets indésirables. Son action sur les récepteurs α_2 adrénergiques centraux et périphériques entraîne de nombreuses modifications sur le système cardio-vasculaire. La stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques pré-synaptiques inhibe la sécrétion de noradrénaline au niveau du système nerveux autonome et stimule le tonus vagal. Par ce mécanisme, la dexmédétomidine entraîne une diminution rapide de la fréquence cardiaque moyenne avec une augmentation des épisodes de bradycardie (29). Son effet sur la pression artérielle est plus complexe : elle produirait une réponse hémodynamique en deux temps avec une hypertension initiale suivie d'une hypotension. En règle générale, son effet central sur les récepteurs α_{2A} est majoritaire et induit une diminution de la pression artérielle via l'inhibition du relargage de la noradrénaline au niveau central. Bien que le mécanisme exact de l'hypertension initiale demeure mal compris, lors d'une administration rapide (bolus), l'effet α_2 périphérique sur les récepteurs vasculaires (α_{2B}) semble majoritaire et pourrait résulter en une vasoconstriction (31,32). Cet effet pourrait s'ajouter d'un effet hypertenseur additionnel causé par la stimulation des récepteurs α_1 lors d'un bolus intraveineux causant un pic plasmatique important (32,34).

I.2.7. Chez le nouveau-né ?

Comme de nombreux médicaments, la dexmédétomidine n'a pas d'indication officielle en néonatalogie. Par extrapolation des données de l'adulte et de l'enfant plus âgé, elle est tout de même utilisée pour la prise en charge des nouveau-nés gravement malades. Cependant, son efficacité et son innocuité ne sont pas clairement établis. Quelques études limitées apportent tout de même quelques informations :

Une étude de *Dersch-Mills et al.* (39) publiée en 2018 a décrit l'utilisation de la dexmédétomidine dans une unité de soins intensifs néonataux au Canada. Elle s'intéressait à 38 nouveau-nés avec une proportion importante de prise en charge post-opératoire variée (78,9 % :

ORL, digestive ou neurologique). Les résultats montraient que l'utilisation de la dexmédétomidine, ici principalement dans une indication d'analgésie post-chirurgicale ajoutée à l'effet sédatif, permettait une diminution des besoins en opioïdes et une autonomie de nutrition parentérale plus précoce. Cette étude descriptive montrait également une proportion importante d'hypotension post-opératoire sans qu'un lien avec la dexmédétomidine n'ait été identifiée. Une moyenne de 35% de diminution de la pression artérielle moyenne était retrouvée. Cependant, aucune modification de la prescription ou d'arrêt de l'administration n'avait été retrouvée pour cause d'effets indésirables. Par ailleurs, la forte utilisation concomitante d'opioïdes rendait l'interprétation d'autres effets indésirables, comme le sevrage ou le délirium, complexe.

Une étude de phase II/III par *Chrysostomou C. et al.* (40) s'intéressait à déterminer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de la sédation par dexmédétomidine chez 14 prématurés et 24 nouveau-nés à terme soumis à trois schémas posologiques différents : 0,05 µg/kg/h, 0,1 µg/kg/h et 0,2 µg/kg/h. Cette étude retrouvait une bonne efficacité de la dexmédétomidine, avec une sédation (pas d'ajout de midazolam chez 86% des patients) et une analgésie (pas d'ajout d'opioïdes chez 60% des patients) adéquates. L'étude montrait également une diminution de la fréquence cardiaque d'environ 12% ± 9% et une diminution de la pression artérielle moyenne de 14% ± 12%. Aucun lien significatif n'a été retrouvé entre les variations de pression artérielle et fréquence cardiaque et les différents schémas posologiques.

Cette étude s'intéressait également à comparer les profils pharmacocinétiques entre les deux groupes d'âges gestationnels et les comparer aux modèles adultes et pédiatriques. Par rapport au groupe des nouveau-né à terme, les prématurés avaient une clairance ajustée au poids inférieure (0,3 vs. 0,9 L.h⁻¹.kg⁻¹) et une demi-vie d'élimination augmentée (7,6 h vs. 3,2 h). Ces données pharmacocinétiques sont également différentes de l'adulte ou l'enfant plus âgé. En effet, le volume de distribution était augmenté à 3,9 L/kg pour les nouveau-nés à terme par rapport à 0,8 à 1,4 L/kg chez l'adulte ou l'enfant plus âgé. La demi-vie d'élimination chez l'adulte et l'enfant plus âgé était également plus courte : 1,8-3 h (vs. 3,2 h pour les nouveau-nés à terme - 7,6h pour les prématurés dans l'étude) (40).

En résumé, les différentes études concluent à une relative innocuité de la dexmédétomidine en néonatalogie. Des effets secondaires sont retrouvés mais restent attendus, en particulier sur le plan hémodynamique. Toutefois, le nouveau-né représente une population fragile qui dépend davantage de son rythme cardiaque pour maintenir un débit cardiaque adéquat comparativement à l'adulte et l'enfant plus âgé. Les études disponibles possèdent malgré tout de nombreuses limites, en particulier considérant leur taille d'échantillon très réduite.

I.3. Evaluation du système nerveux autonome : la variabilité du rythme cardiaque (VRC).

De façon physiologique, la fréquence cardiaque est sous l'influence du système nerveux central à partir d'un réseau complexe de neurones, qui met en jeu à la fois des structures préfrontales et limbiques. Au repos, l'action du système parasympathique, par l'intermédiaire du nerf vague, est fortement prédominante sur le contrôle de la fréquence cardiaque. Les médicaments utilisés, ainsi que les affections menant aux soins intensifs, sont associés à une modification de l'équilibre du système nerveux autonome (SNA) avec modification de l'activité du système sympathique et/ou parasympathique selon les situations. La dexmédétomidine par son action sur les récepteurs α_2 adrénergiques modifie indéniablement cette balance (32,35). L'évaluation de cette balance permettrait d'apprécier directement l'effet de la perfusion de dexmédétomidine sur le SNA du nouveau-né.

La variabilité du rythme cardiaque (VRC) reflète le fonctionnement du SNA (41) et résulte de l'action combinée des systèmes sympathiques et parasympathiques. Elle est définie par la variation physiologique de l'intervalle entre les battements cardiaques. Son évaluation se fait grâce à une méthode non-invasive, dérivée de l'électrocardiogramme (ECG), qui permet de mesurer la modulation cardiaque par le SNA de façon hautement reproductible (42). En 1996, le «Task Force of the European Society of Cardiology» et le «North American Society of Pacing and Electrophysiology» ont défini et standardisé la nomenclature pour les variables représentant la VRC, établissant ainsi des méthodes standardisées de mesures et définissant l'interprétation physiologique et clinique de la VRC (43).

L'analyse fréquentielle de l'intervalle entre deux ondes R reflète précisément le tonus sympathique et parasympathique de l'individu. Cette analyse fréquentielle est « basée sur la décomposition spectrale des séries RR qui relie chaque durée d'un intervalle RR extraite du signal brut à une amplitude, quantifiée en termes de puissance spectrale. » (44). Lorsque cette analyse est réalisée en conditions stationnaires, elle est peu influencée par les perturbations ponctuelles du monde extérieur et permet de rendre compte de l'état intrinsèque du patient (45). Trois données nous intéressent particulièrement dans notre étude : les oscillations hautes fréquences (high frequency = HF), les oscillations basses fréquences (low frequency = LF) et le rapport entre les deux (LF/HF). HF est le reflet majoritairement de l'arythmie sinusale respiratoire sous dépendance directe du système parasympathique. L'interprétation de LF seul est plus controversée. Cependant, le rapport des deux est un très bon indice de la balance entre les deux systèmes (44,46). Une augmentation de ce ratio évoque une augmentation du contrôle sympathique ou une diminution du contrôle parasympathique.

I.4. Objectifs du travail

Étant donné les effets hémodynamiques importants de la dexmédétomidine documentés chez l'adulte et l'enfant plus âgé, des études les analysant chez le nouveau-né apparaissent nécessaires afin d'aider le prescripteur à faire un choix éclairé lors de l'utilisation de ce médicament. Nous nous intéresserons aux 12 premières heures de perfusion car cette période correspond à celle nécessaire à la molécule pour atteindre son état d'équilibre dans le sang (3-4 demi-vies).

C'est l'objectif général de notre étude rétrospective sur les nouveau-nés admis aux soins intensifs au CHU Sainte-Justine. Ces objectifs spécifiques sont donc de :

- Décrire l'utilisation de la dexmédétomidine chez le nouveau-né.
- Analyser les effets de la perfusion continue de dexmédétomidine sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle lors des 12 premières heures de perfusion.
- Analyser l'effet de la perfusion continue de dexmédétomidine sur la balance sympathique-parasympathique du nouveau-né via l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque lors des 12 premières heures de perfusion.
- Lier la concentration plasmatique simulée de dexmédétomidine à ces données pharmacodynamiques.

II. Matériels et Méthodes

II.1. Population.

La population cible de notre étude est celle des nouveau-nés nécessitant une hospitalisation aux soins intensifs pédiatriques. Ont été exclus les patients présentant une pathologie ou une prise en charge thérapeutique influençant directement l'analyse de la VRC ou le rythme cardiaque. Un seul critère d'exclusion suffit pour exclure le patient. Les nouveau-nés dont l'état clinique ne permettait pas une évaluation fiable de la situation hémodynamique ont également été exclus (**Tableau 1**). La population source est celle des nouveau-nés admis aux soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine entre le 15 juillet 2018 et le 15 avril 2020. Cette période d'inclusion correspond au début d'inclusion des signaux physiologiques continus des patients dans la base de données jusqu'à la date d'extraction et d'analyse des données présentées dans ce mémoire.

Tableau 1 : Critères d'inclusions et d'exclusions

<u>Critères d'inclusion</u>	<u>Critères d'exclusion</u>
<ul style="list-style-type: none">• Hospitalisation aux soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte Justine entre le 15 juillet 2018 et le 15 avril 2020• Âge \leq 28 jours de vie• Initiation de la perfusion continue intraveineuse de dexmédétomidine dans le service de soins intensifs pédiatriques	<ul style="list-style-type: none">• Trouble du rythme présent au moment de l'initiation de la perfusion de dexmédétomidine• Mort cérébrale• Sous assistance cardio-respiratoire extracorporelle (ECMO) ou autre support extracorporel (ventricular assist device (VAD))• Traitement par bêta-bloquant• Présence d'un pacemaker• Post-opératoire de greffe cardiaque

II.2. Base de données recherche à haute résolution

Depuis 2015, le service de soins intensifs pédiatriques du CHU Ste-Justine a construit une base de données recherche haute résolution colligeant l'ensemble des données électroniques issues des appareils médicaux connectés au patient (des moniteurs, des poussettes-seringues, des machines de dialyse, des ventilateurs) en lien avec le dossier patient informatisé. Cette collecte de données prospective à grande échelle permet de retracer avec une grande précision le parcours du patient. En 2018, la collecte s'est élargie aux signaux physiologiques en continu comme l'ECG ou la courbe de pléthysmographie en continu, de l'admission à la sortie du service. Cette base de données regroupe à ce jour les données d'environ 6500 enfants. Elle représente le seul système automatisé de collecte de cette taille en soins intensifs pédiatriques au Québec (47).

II.3. Extraction de données patientes

Les données démographiques et caractéristiques cliniques des patients ont été saisies à partir du dossier patient informatisé (Intellispace Critical Care and Anesthesia (ICCA version G), Koninklijke Philips N.V, Amsterdam, Pays-bas) et enregistrées avec un identifiant unique créé spécialement pour l'étude et différent de son identifiant du dossier patient (données codées). Les variables relevées sont résumées dans le **Tableau 2**. Le score de gravité clinique PELOD 2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) automatisé à l'admission est également calculé à partir du dossier informatisé grâce à une méthode automatique développé dans le service (48).

Tableau 2 : Variables liées au patient relevées dans le dossier patient informatisé

<ul style="list-style-type: none">• Sexe
<ul style="list-style-type: none">• Date de naissance
<ul style="list-style-type: none">• Date d'admission et heure d'admission aux soins intensifs
<ul style="list-style-type: none">• Poids à la naissance

<ul style="list-style-type: none"> • Taille à la naissance
<ul style="list-style-type: none"> • Type de ventilation : <ul style="list-style-type: none"> - Mécanique - Non-invasive (VNI) - Lunette nasale à haut débit (LNHD)
<ul style="list-style-type: none"> • Score de douleur réalisés au cours de la perfusion de dexmédétomidine : <ul style="list-style-type: none"> - COMFORT-B - Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability (FLACC)
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic d'admission
<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel
<ul style="list-style-type: none"> • Âge à l'initiation de la perfusion de dexmédétomidine
<ul style="list-style-type: none"> • Poids réel au début de la perfusion
<ul style="list-style-type: none"> • Poids utilisé pour la prescription
<ul style="list-style-type: none"> • Type de diagnostic d'admission : <ul style="list-style-type: none"> - Cardiaque - Respiratoire - Métabolique - Neurologique - Digestive - Traumatologique

II.4. Extraction des données reliées à l'administration des médicaments en perfusion continue

Le service des soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine utilise des pousses-seringues dit « intelligents » (Perfusor Space, B Braun) pour administrer les médicaments en perfusion continue. Ces pousses-seringues sont connectés à un serveur qui enregistre automatiquement et en temps réel, pour un patient donné, le nom du médicament administré, la vitesse de perfusion et la concentration de la solution dans une base de données haute résolution. Chaque changement de vitesse de perfusion a été extrait de la base de données à l'aide d'une requête au langage PostgreSQL en précisant l'identifiant unique du patient et le jour d'initiation de la perfusion. L'heure de début exacte (± 1 s) de la perfusion est ainsi relevée et sert de référence comme temps 0 pour l'ensemble des analyses.

II.5. Simulations des concentrations plasmatiques

En utilisant un modèle pharmacocinétique de population préalablement décrit dans la littérature (49) et à l'aide des données précises de perfusions et de certaines caractéristiques des patients préalablement extraites, les concentrations plasmatiques ont été simulées pour chaque nouveau-né grâce au logiciel NONMEM (version 7.3.4) en utilisant l'interface PDx-POP (version 5.2.2, ICON plc, Leopardstown, Dublin, Irlande). Les concentrations ont été simulées (1000 répliques) toutes les 15 minutes sur une période de 12 heures suivant l'initiation de la perfusion de dexmédétomidine. Les valeurs médianes des concentrations plasmatiques simulées ont été utilisées dans les analyses subséquentes.

Le modèle pharmacocinétique de population utilisé provient de l'étude de *van Dijkman et al, 2019* (49). Les formules du modèle sont présentées dans la **Figure 4** et le modèle est détaillé dans le **Tableau 3**. La variation interindividuelle est représentée en pourcentage par rapport à l'estimation ponctuelle de la population, alors que la variabilité résiduelle (σ^2) a été estimée à 19,9 %. L'erreur type résiduelle des estimations ponctuelles des paramètres est indiquée également en pourcentage.

$$CL = CL_{std} \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0,75} \times F_{inf} \times \frac{PMA^{HILL}}{TM_{50}^{HILL} + PMA^{HILL}} \times L \times h^{-1} \quad (1)$$

$$V_1 = V_{std1} \times \frac{WT}{70} \times L \quad (2)$$

$$Q = Q_{std} \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0,75} \times L \times h^{-1} \quad (3)$$

$$V_2 = V_{std2} \times \frac{WT}{70} \times L \quad (4)$$

Figure 4 : Formules du modèle de pharmacocinétique de population publié par *van Dijkman et al., 2019* (49). *CL* (en L/h) = clairance ; *V₁* (en L) = volume de distribution central ; *V₂* (en L) = volume de distribution périphérique ; *Q* (en L/h) = clairance intercompartimentale ; *PMA* (en semaines) = Âge post-menstruel (âge gestationnel + âge postnatal) ; *TM₅₀* (en semaine) = Âge où la *CL* est égale à 50% de la *CL* adulte ; *WT* (en g) = Poids corporel ; *F_{inf}* = Coefficient de changement de clairance lors d'un postopératoire cardiaque ; *CL_{std}*, *V_{std1}*, *Q_{std}* et *V_{std2}* sont les valeurs des paramètres de population standardisés respectivement pour la clairance, le volume central, la clairance intercompartimentale et le volume périphérique.

Paramètres	Variabilité interindividuelle (%)	Erreur type résiduelle (%)	Estimation sur la population (ajusté)
CL _{std} (L/h)	23,9	-	42,1
V1 _{std} (L)	69,3	30,3	80,4
Q _{std} (L/h)	99,9	91,2	64,1
V2 _{std} (L)	29,7	33,2	150

TM ₅₀ (semaines)	-	3,9	33,7
Hill	-	64,3	3,08
F _{inf}	-	-	-

Tableau 3 : Modèle pharmacocinétique décrit par *van Dijkman et al, 2019 (49)* ; TM₅₀ = Âge où la CL est égale à 50% de la CL adulte ; F_{inf} = Coefficient de changement de clairance lors d'un postopératoire cardiaque ; CL_{std} = Clairance standard mesurée dans la population ; V1_{std} = Volume de distribution du compartiment central standard mesuré dans la population ; Q_{std} = Clairance intercompartimentale standard mesurée dans la population ; V2_{std} = Volume de distribution du compartiment périphérique standard mesuré dans la population.

Une fonction sigmoïde a été choisie pour décrire la maturation de la clairance, comprenant une « demi-vie » de maturation (TM₅₀) qui représente l'âge post-menstruel (PMA) auquel la maturation a atteint 50 % de la valeur adulte, et un exposant (facteur de Hill) décrivant la pente de la courbe de maturation (équation 1) (49).

Le facteur de modification de la clairance lié à l'état postopératoire de chirurgie cardiaque (F_{inf}) a été utilisé dans notre travail. L'étude de van Dijkman et al (49) n'incluait pas de sujets avec cardiopathie congénitale en postopératoire, et donc n'incluait pas ce facteur. En revanche, la valeur utilisée provient du modèle développé par Potts et al. (50), qui a servi de modèle de départ pour l'étude de van Dijkman.

II.6. Extraction des variables physiologiques.

L'ensemble des variables physiologiques monitorées provenant des systèmes de support et de surveillance situées au chevet du patient (respirateur, moniteur, dialyse) sont enregistrés en temps réel à des fréquences variables dans la base de données haute-résolution. Une requête au langage SQL nous a permis d'extraire certaines variables physiologiques en précisant le nom de la variable,

l'identifiant unique du patient et l'heure de début de perfusion préalablement extraite. Les variables ainsi extraites sont résumées dans le **Tableau 4**.

<u>Fréquence cardiaque</u>	<u>Pression artérielle Invasive</u>	<u>Pression artérielle non invasive</u>
Fréquence d'échantillonnage : 1 Hz	Enregistrée dès que la mesure est effectuée (fréquence 1 Hz)	Fréquence d'échantillonnage : 10^{-3} Hz

Tableau 4 : Variables physiologiques extraites de la base de données haute résolution

Les épisodes de bradycardie et d'hypotension ont également été collectés. Un épisode de bradycardie est défini comme une fréquence cardiaque inférieure à 80 bpm (51) et un épisode d'hypotension est défini par une pression artérielle moyenne inférieure à 30 mmHg (52). Il s'agit des limites utilisées dans le service en pratique clinique (réglage des alarmes des moniteurs).

II.7. Calcul du ratio HF/LF

L'ECG est recueilli de manière prospective à partir du signal enregistré par les moniteurs (IntelliVue MP60, MP70, and MX800 (Koninklijke Philips Electronics, Amsterdam, Pays-Bas)) présents au chevet du patient et utilisés pour la surveillance clinique. Ce signal est synthétisé à partir de trois électrodes disposées sur le corps du patient et adaptées à sa taille. Le choix de la dérivation à afficher sur l'écran est à la discrétion de l'équipe traitante en charge du patient. Seul ce signal (une seule dérivation) sera ensuite extrait du moniteur et enregistré en temps réel dans la base de données sous forme de valeurs numériques échantillonnées à 500 Hz, divisées en bloc de cinq secondes.

L'extraction du signal de la base de données se réalise à l'aide d'une requête au langage PostgreSQL en précisant l'identifiant unique du patient et l'heure de début de la perfusion extraite précédemment. Les données brutes sont alors extraites dans l'intervalle de temps d'intérêt (trois heures avant et 12 heures après le début de la perfusion de dexmédétomidine) sous forme d'un fichier .csv. Le choix de ces intervalles de temps est directement relié à la demi-vie de la molécule (2 - 2,5 heures, (31)) permettant au bout de 12 heures d'être relativement proche de l'équilibre.

Une période témoin de trois heures paraissait adaptée pour rendre compte de l'état basal du patient et permettre les comparaisons. Un programme (code en [Annexe 1](#)) développé sur Python (Interface Spyder, version 3.3.6, ©2021 Anaconda Inc.) permet de réattribuer un temps à chaque valeur et de retracer le signal ECG original en fonction du temps. Une courte vérification visuelle est effectuée afin de s'assurer de la bonne longueur et de la qualité du signal. Un signal de 15 heures d'ECG continu est alors disponible pour chaque patient ([Figure 5](#)).

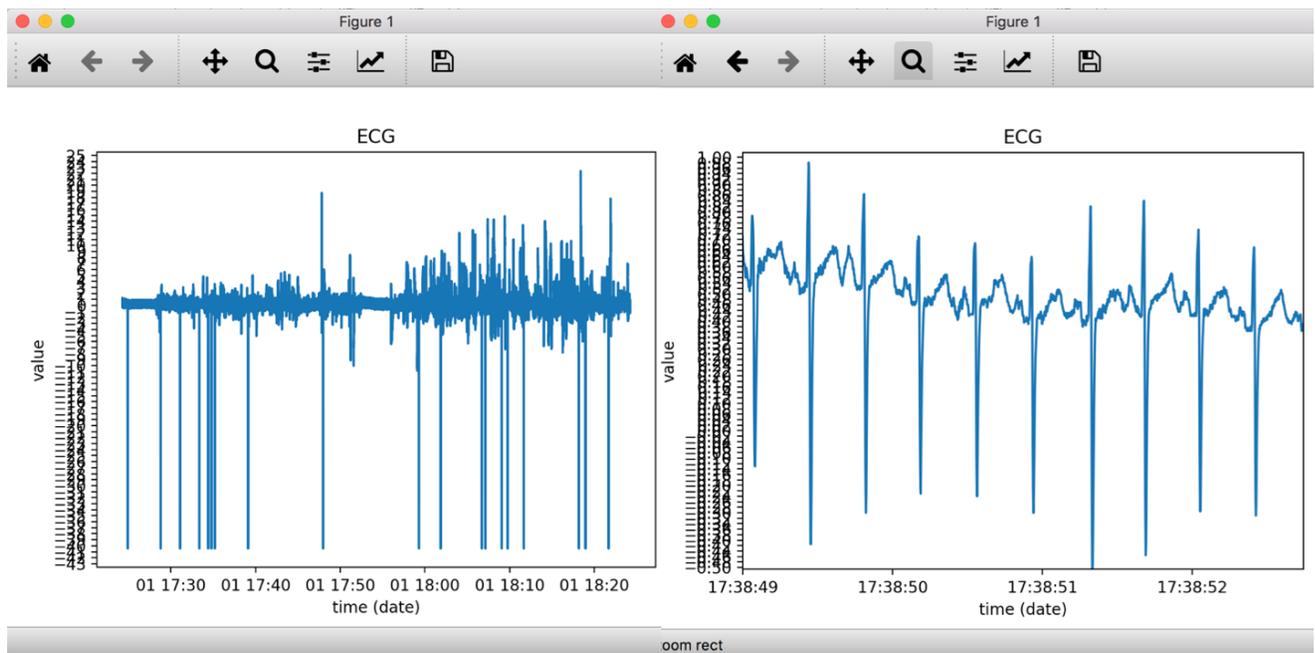


Figure 5 : Signal après le « pre-processing » du logiciel via Python

L'analyse de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) s'est effectuée sur des segments de 4 minutes conformément aux recommandations pour analyser la variabilité à court terme (meilleur reflet de l'effet du système nerveux autonome (43,44,46,53)). Elle débute 45 minutes avant le début de la perfusion. Il s'agit de la durée analysable entre l'admission aux soins intensifs et le début de l'administration de dexmédétomidine afin d'avoir la meilleure qualité de signal pour un grand nombre de patient. Plusieurs segments de cette durée vont donc être découpés dans le signal complet grâce à un programme Matlab développé dans le service (version r2019b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, États-Unis) :

- 3 segments à 15 minutes d’intervalles avant le début de la dexmédétomidine
- Puis 1 segment toutes les 15 minutes pendant les deux premières heures de perfusion
- Puis 1 segment toutes les 30 minutes jusqu’à la douzième heure de perfusion.

Cependant, l’ECG étant enregistré uniquement à partir du moniteur, de nombreuses parties sont manquantes ou contiennent des artefacts. Pour augmenter les probabilités d’obtenir un segment exploitable, six segments sont proposés à 1 minute de décalage en amont du point d’analyse. Le segment exploitable le plus proche de ce point d’analyse est retenu pour la suite. Le choix de ce segment est réalisé grâce à une appréciation visuelle de la qualité de l’enregistrement ECG.

La détection des ondes R du tracé de l’ECG est réalisée de manière semi-automatique par le logiciel “HRV analysis” développé par l’Université de Saint-Etienne (54). Une première détection automatique des ondes R est proposée par le logiciel puis une correction manuelle est effectuée (**Figure 6**).

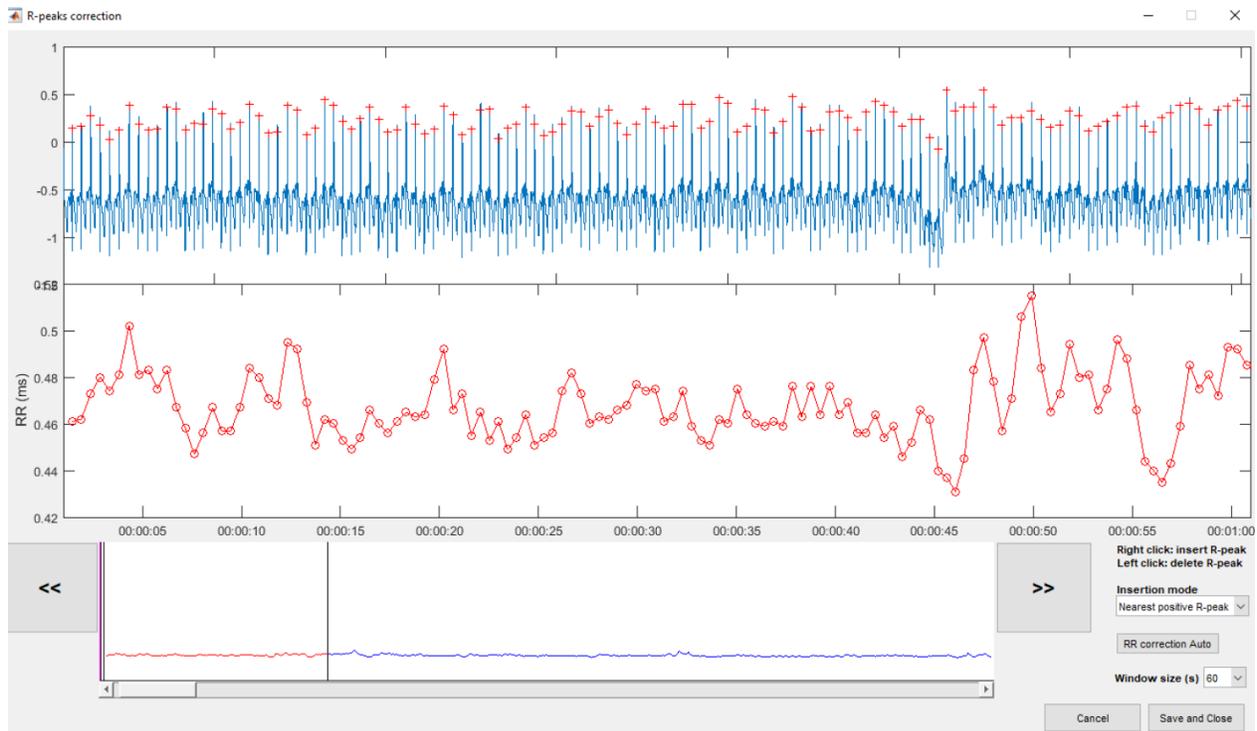


Figure 6 : Détection des ondes R via le logiciel HRV analysis

Des données manquantes dans le signal peuvent être observées et leurs durées peuvent représenter l'intervalle entre un à deux complexes QRS. Lorsque nécessaire, l'outil d'interpolation linéaire intégré au logiciel (54) nous permet d'estimer le pic R manquant de manière fiable (**Figure 7**).

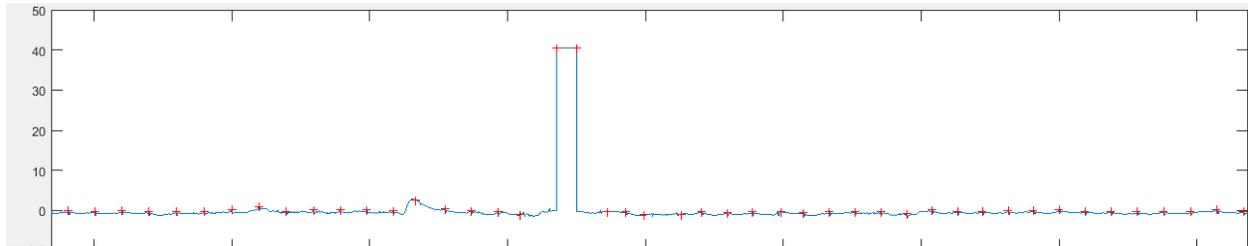


Figure 7 : Exemple de manque dans le signal nécessitant d'être interpolé

Une fois la durée des intervalles R-R extrait du logiciel sous forme d'un fichier texte, une vérification de la stationnarité des segments est appliquée, selon la méthode développée et utilisée dans la thèse du Dr S. Al Omar (44). Elle utilise une approche via la représentation temps-fréquence basées sur la comparaison des caractéristiques spectrales de fenêtres adjacentes et la construction d'un test statistique pour décider de la présence ou non d'une différence significative entre elles. (44,55). Cette vérification est nécessaire pour s'assurer de la fiabilité des mesures de la VRC dans le domaine fréquentiel (44,56). Si celui-ci est stationnaire, l'analyse VRC dans le domaine fréquentiel est informative (44,57) et peut être effectuée en utilisant un programme Matlab développé par le Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image (LTSI) de l'Université de Rennes 1 (44). La bande de fréquence d'intérêt est adaptée pour notre population néonatale (53):

- Haute fréquence : 0,15 - 0,4 Hz
- Basse Fréquence : 0,4 – 1,5 Hz

II.8. Analyses statistiques.

L'ensemble des données démographiques et cliniques des patients ont été directement saisis dans le logiciel SPSS statistics (version 25, IBM Corp, 2017, Armonk, New York, États-Unis) et les indices de descriptions statistiques ont été directement calculés dans le logiciel (moyenne, médiane, variance, écart-type, etc.). Le reste des tests statistiques ont été calculé à l'aide du logiciel

R (interface R studio, Version 1.2.5033 ; © 2009-2019 RStudio, Inc.). Les variables de FC et de PAM ont été comparées à différents temps (par période de 30 minutes pour la FC et par période de 3 heures pour la PAM) grâce à un test d'analyse de variance pour données appariées (ANOVA) et des tests post hoc (Test de Dunnett). Un test de régression linéaire permettait de faire le lien entre fréquence cardiaque et concentrations plasmatiques simulées. Un test t de student pour mesure appariée est appliqué pour tester la différence du ratio LF/HF avant et après la perfusion de dexmédétomidine. Le risque alpha du travail a été fixé à 5% ($p < 0,05$).

II.9.Considérations éthiques.

Le projet a été préalablement approuvé par le comité d'éthique local du Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine (Montréal, Canada). La base de données avait reçu les autorisations préalables permettant la collecte des données avec information remise aux parents à l'admission de leur enfant et non-opposition à la collecte des données pour des fins de recherche. Cette étude a été conduite en respectant la charte d'utilisation de cette base de données. Les données seront intégralement conservées de manière anonyme pendant 5 ans sur un disque dur protégé par un mot de passe.

III. Résultats

III.1. Inclusion

Entre le 15 juillet 2018 et le 10 septembre 2019, 61 nouveau-nés ayant reçu une perfusion de dexmédétomidine ont été admis aux soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte Justine (**Figure 8**). Parmi eux, la perfusion avait été initiée avant leur admission aux soins intensifs chez 28 nouveau-nés, deux étaient sous traitements bêta-bloquant et trois avaient des troubles du rythme préexistants. De plus, pour cinq nouveau-nés, aucune donnée des pousses-seringues n'avaient été collectées. Un total de 23 patients a donc été inclus dans l'étude. Pour l'un d'entre eux, les données de pression artérielle étaient aberrantes, le sujet a donc été exclu des analyses impliquant cette variable de PAM, mais est demeuré inclus dans l'étude pour les autres analyses (FC, VRC). Pour sept d'entre eux, l'analyse VRC s'est montrée impossible à cause de données ECG inexploitables. Cette analyse a donc été effectuée sur un total de 15 patients.

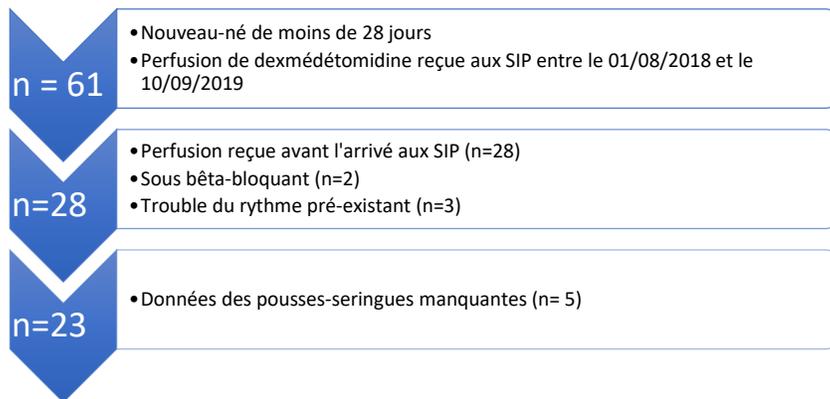


Figure 8 : Diagramme des flux (SIP = soins intensifs pédiatriques)

III.2. Caractéristiques de l'échantillon.

Les caractéristiques des nouveau-nés inclus sont détaillées dans le **Tableau 5**. Soixante-quatorze pourcents des nouveau-nés étaient de sexe masculin et ils étaient âgés à la prescription d'en moyenne $16,7 \text{ jours} \pm 7,4$. Il s'agissait en majorité de nouveau-nés à terme et plusieurs modes de ventilation étaient représentés.

Caractéristiques des patients		M ± ds
Sexe		
N (%)	Mâle	73,9 (17)
	Femelle	26,1 (6)
Âge de prescription (jours)		
		16,65 ± 7,42
Degré de prématurité		
N (%)	Né à terme	91,3 (21)
	Prématurité modéré (<35 semaines d'AG)	8,7 (2)
Taille à la naissance (cm)		
		51,18 ± 2,48
Poids à la naissance (grammes)		
		3177 ± 409,7
Poids à la prescription (grammes)		
		3533 ± 554,1
Type de diagnostique		
N (%)	Cardiologique	30,4 (7)
	Respiratoire	60,9 (14)
	Métabolique	8,7 (2)
Type de ventilation		
N (%)	Invasive	56,5 (13)
	Non invasive	30,4 (7)
	LNHD	8,7 (2)
	Spontanée	4,3 (1)
Score de gravité à l'admission		
	aPELOD2	8,48 ± 5,03
Utilisation d'autres médicaments		
N (%)	Inotropes	34,8 (8)
	Opioides	30,4 (7)
N total		23

Tableau 5 : Données descriptives de l'échantillon (AG : âge gestationnel ; J : Jours, LNHD : Lunettes nasales haut débit, M : moyenne, ds : déviation standard, PELOD : *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) N : effectif.

III.3. Données de perfusion et simulation des concentrations plasmatiques

La dose horaire médiane de dexmédétomidine administrée en perfusion continue dans notre échantillon de nouveau-nés étaient de 0,45 µg/kg/h (IQR : [0,28 – 0,49]) (**Figure 9**). Plusieurs changements de prescription au cours des 12 heures de suivi ont été relevés. Aucun bolus n'a été observé.

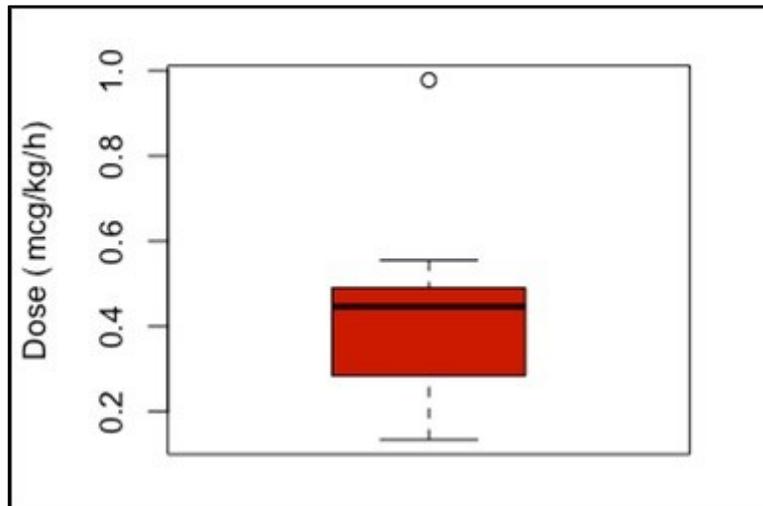


Figure 9 : Répartition de la dose administrée en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ lors des 12 heures de suivi

La concentration moyenne (\pm déviation standard) simulée à H12 (douzième heure) était de $0,42 \pm 0,26 \mu\text{g}/\text{L}$. L'évolution des concentrations plasmatiques simulées en fonction du temps pour notre échantillon est représentée dans la **Figure 10**. L'ensemble des figures individuelles de concentrations plasmatiques simulées en fonction du temps est disponible en **Annexe 2**.

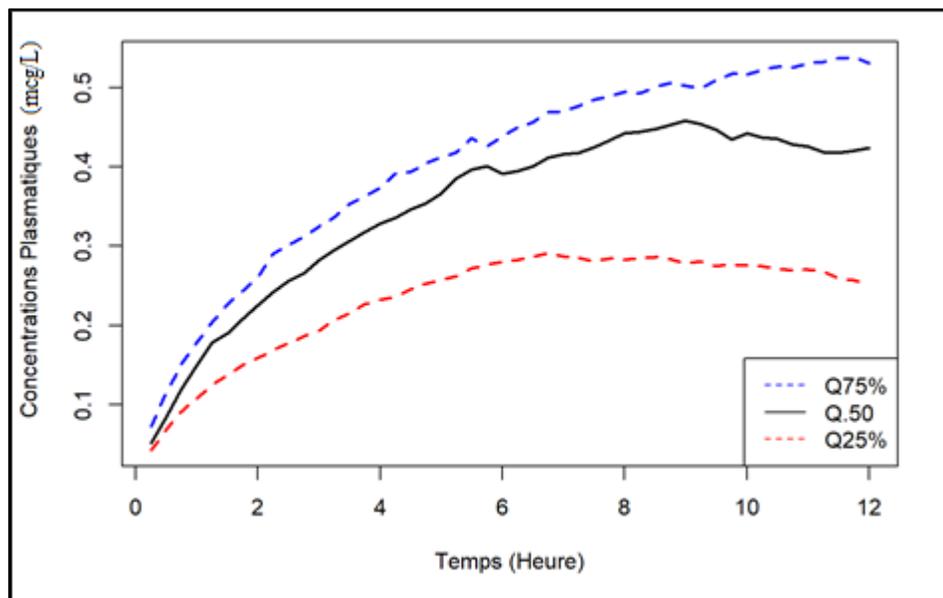


Figure 10 : Évolution des concentrations plasmatiques simulées en fonction du temps.

La fréquence cardiaque (FC) moyenne à l'initiation de la dexmédétomidine était de 156 ± 14 battements par minutes (bpm). L'évolution de la FC pendant les 12 premières heures de perfusion est représentée dans la **Figure 11**. Lors de la perfusion de dexmédétomidine, la FC a diminué à H12 de 19 ± 4 bpm ($p=0.002$). Le test ANOVA pour mesures répétées était significatif ($F= 29,9$, $p<0,001$). Les tests post hoc (Test de Dunnett) étaient significatifs à partir de 4 h de perfusion continue. La diminution la plus importante se produit lors de cette période. En effet, à H4, la FC a déjà diminué de 17 ± 4 bpm ($p=0,002$). Aucun enfant n'a présenté de bradycardie ($FC < 80$ bpm)

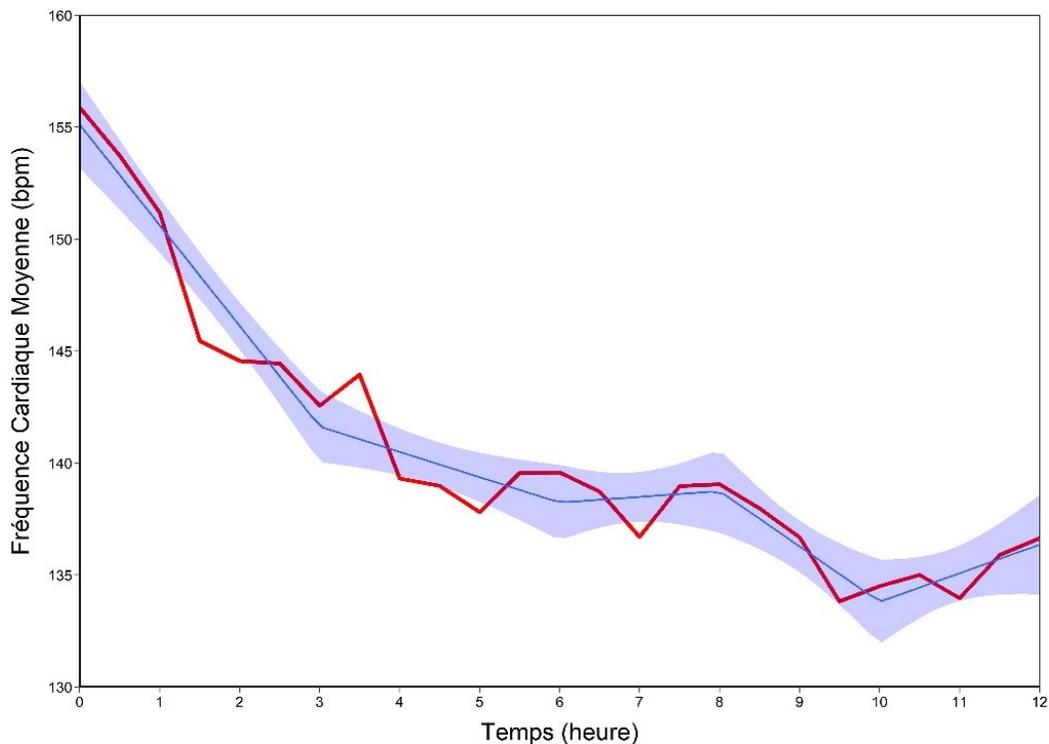


Figure 11 : Évolution des fréquences cardiaques moyennes en fonction du temps

Légende : ligne rouge = moyenne, zone bleu =lissage (smoothing), ligne bleu =régression linéaire

III.4. Analyse de la fréquence cardiaque en fonction des données pharmacocinétiques

Une régression linéaire montrait une association entre l'augmentation des concentrations plasmatiques simulées de dexmédétomidine et la diminution de la fréquence cardiaque. La valeur de la diminution de la fréquence cardiaque était calculée par rapport à la période de référence des 3 heures antérieures à la perfusion.

En effet, plus ces concentrations augmentaient, plus la diminution de la fréquence cardiaque était importante (corrélation = -0,30 [95% IC : -0,37 ; -0,22] avec un coefficient de régression de -8,6 [95% IC: -10,9 ; -6,3], ***Figure 12***).

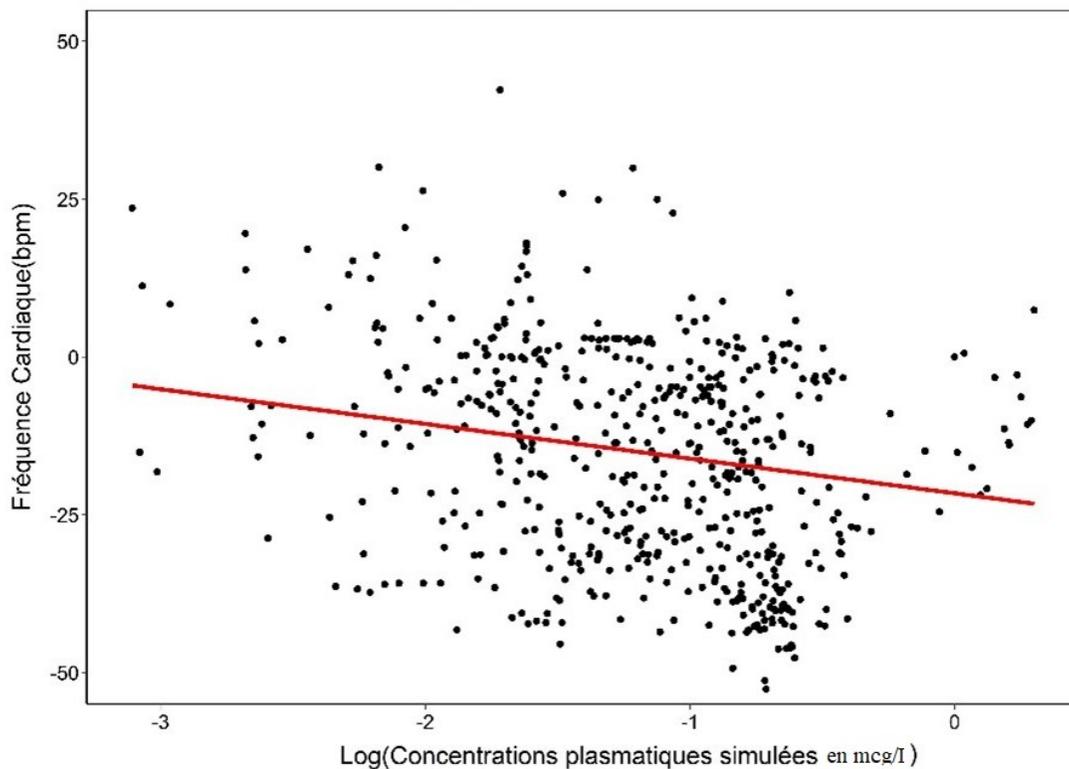


Figure 12 : Fréquence cardiaque en fonction des concentrations plasmatiques simulées.

III.5. Analyse la pression artérielle moyenne

La pression artérielle moyenne (PAM) à l'initiation de la perfusion était de 62 ± 14 mmHg. L'évolution de la PAM pendant les 12 premières heures de perfusion est représentée dans la **Figure 13**. Après 12 heures de perfusion de dexmédétomidine, la PAM était diminuée de 9 ± 3 mmHg ($p = 0,023$) par rapport aux valeurs initiales. Le test non-paramétrique ANOVA pour mesures répétées était significatif ($F=18,4 ; p < 0,001$). Les tests post hoc (Test de Dunnet) sont significatifs à partir de la période H3-H6. La diminution la plus importante se produit lors des trois premières heures de perfusion ($-8,6 \pm 2,1$ mmHg ($p = 0,006$)).

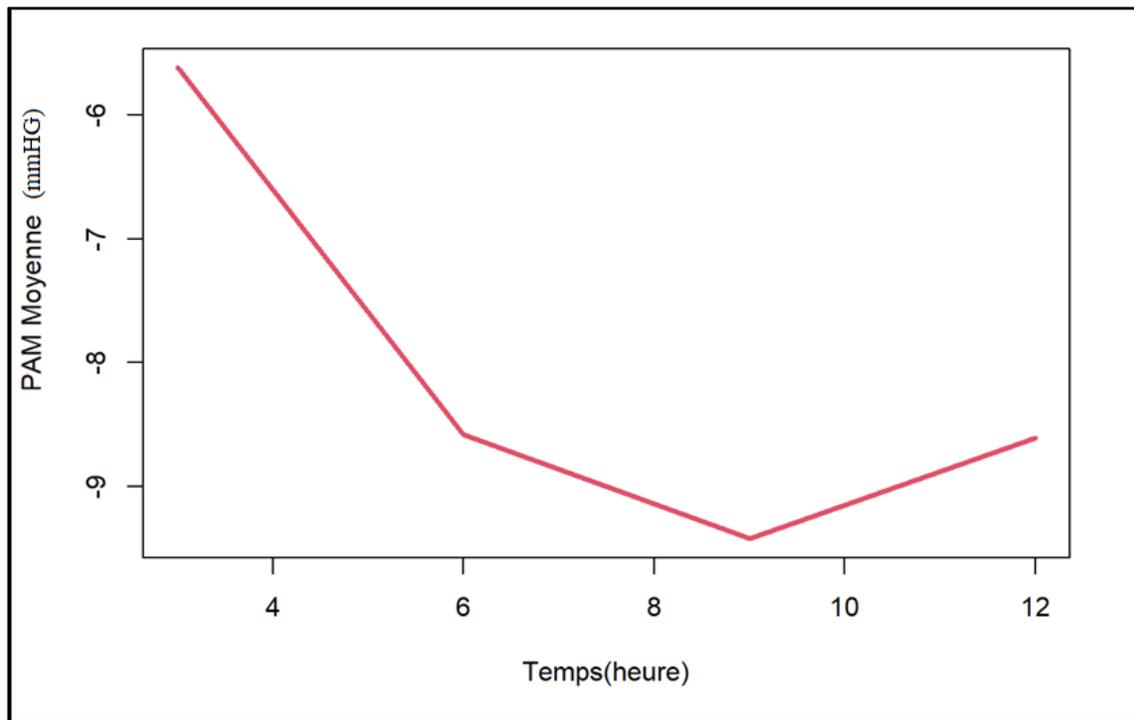


Figure 13 : Evolution de la moyenne des différences de PAM (mmHg) en fonction du temps

III.6. Analyse du ratio LF/HF en fonction du temps.

Avant l'initiation de la perfusion de dexmédétomidine, la médiane du ratio LF/HF était de 1,95. Après 12 h, elle était de 0,85 (diminution de 1,09 ; $t = 1,91$; $p = 0,07$) - **Figure 14**.

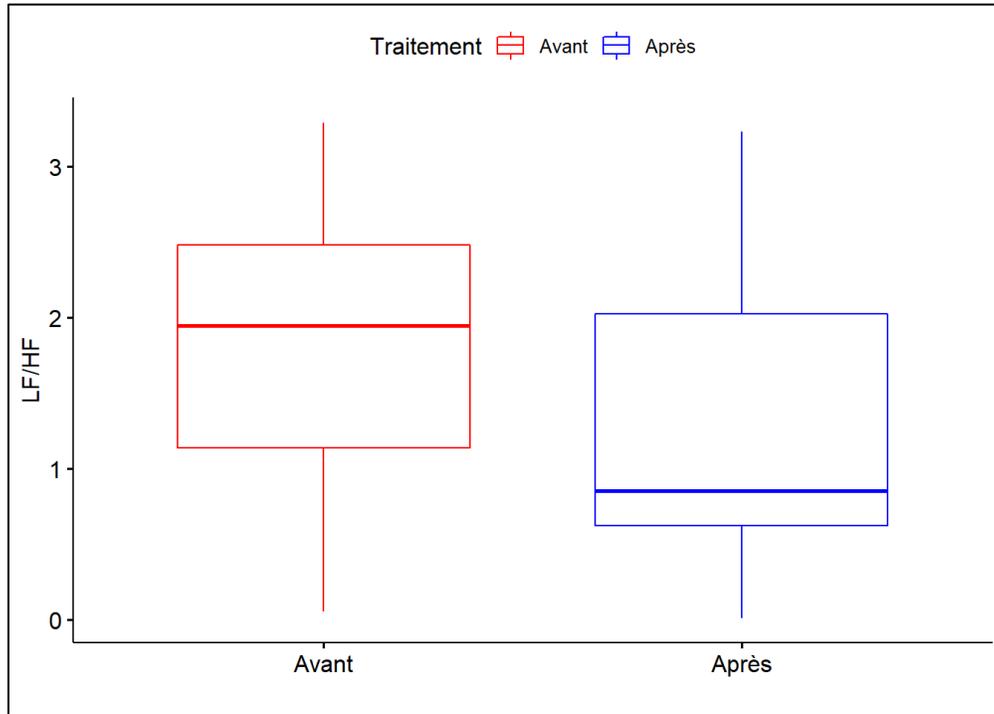


Figure 14 : Comparaison du ratio LF/HF lors de la période témoin (avant l'initiation de la perfusion) vs. à la fin des 12 heures (moyenne de 3 segments d'analyses = 45min)

Tout au long de la perfusion de dexmédétomidine, ce ratio, malgré une grande variabilité, montre une tendance à la diminution (**Figure 15**).

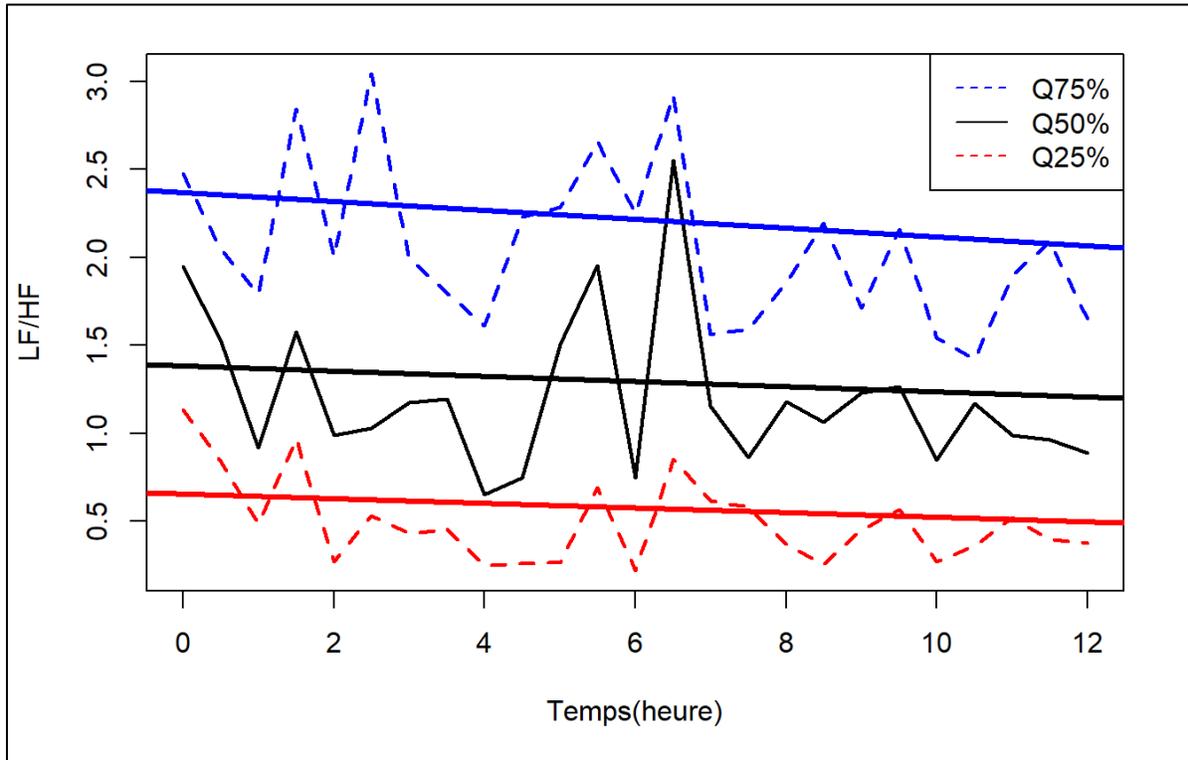


Figure 15 : Évolution du ratio LF/HF en fonction du temps avec droite de tendance. Légende : Bleu = 75^e percentile, Noir = Médiane (Q50%), Rouge = 25^e percentile

IV. Discussion

Tout d'abord, aucun évènement indésirable important n'a été relevé dans la population étudiée. L'état hémodynamique de nos patients est resté stable et aucun épisode significatif de bradycardie ou d'hypotension n'a été enregistré par les moniteurs. Bien que rassurante, cette trouvaille doit être mise en contexte avec la surveillance étroite et le monitoring continu effectués dans le service de soins intensifs pédiatriques permettant une adaptation de la dose ou un arrêt du médicament avant l'apparition de ces effets. Notre étude montre également une diminution de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne et une tendance à la diminution du ratio LF/HF pouvant évoquer une diminution du contrôle sympathique lors de la perfusion de dexmédétomidine.

La FC moyenne a diminué lors de l'utilisation de la dexmédétomidine avec une diminution maximale entre 4 et 6 heures. Cette diminution était attendue et sa temporalité correspond aux données de la littérature. En effet, dans l'étude de *Chrysostomou C. et al.* (40) la diminution était de 12% (vs 14% \pm 2 pour notre étude) à 7,7 heures \pm 7,3. Cette diminution de la FC reste néanmoins dans des valeurs normales pour l'âge (FC > 80 bpm). De plus, cette diminution de FC est corrélée à l'augmentation des concentrations plasmatiques simulées par le modèle pharmacocinétique de population. Cette corrélation significative suggère une relation dose à effet de la dexmédétomidine sur la diminution de la fréquence cardiaque lors de la perfusion. Dans l'étude de *Chrysostomou C. et al.* (40), aucune différence significative des variables physiologiques n'avait été retrouvée entre les différents schémas posologiques (0,05 μ g/kg/h à 0,2 μ g/kg/h). Cependant, les groupes de cette étude sont de très petite taille (n=6) ce qui pourrait expliquer l'absence de différence significative par manque de puissance. Par ailleurs, notre étude utilise une méthode originale en considérant la corrélation avec une simulation de la concentration plasmatique et non avec les doses administrées. Cette méthode prend en compte une partie de la variabilité de la pharmacocinétique du médicament dans l'analyse. En prenant en compte ce facteur dans les calculs, et avec un effectif supérieur, cet effet semble concentration-dépendant. Néanmoins, l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique de population pour simuler des concentrations plasmatiques ne remplace pas le dosage de la molécule dans le plasma. De plus, le modèle utilisé est un modèle développé sur un effectif réduit de patient

(n=6). Il n'a pas été validé prospectivement à l'heure actuelle et possède une grande variabilité ce qui pose une limitation importante à nos simulations.

Par ailleurs, la dose moyenne utilisée dans notre échantillon est plus élevée que dans les autres études publiées. En effet, notre dose (moyenne de 0,45 µg/kg/h) est supérieure aux schémas de posologie utilisés dans l'étude de *Chrysostomou C. et al* (40) (0,05 µg/kg/h à 0,2 µg/kg/h) et à la dose administrée lors de l'étude pharmacocinétique de population de *Van Dijkman S. et al.* (49) qui était de 0,3 µg/kg/h.

Nos analyses montrent également une diminution de la pression artérielle moyenne sous perfusion de dexmédétomidine. Cette diminution est également comparable à ce qui a été retrouvé dans l'étude de phase II/III de *Chrysostomou C. et al.* (40) (-14% vs. -9,4%). La temporalité de cette diminution est également sensiblement la même ($6,5 \pm 7$ heures vs. période de 6-9 heures). Cependant, la surveillance de la pression artérielle étant ponctuelle lors de notre étude, les données étaient insuffisantes pour déterminer un lien avec les concentrations plasmatiques simulées de dexmédétomidine. Aucun bolus n'a été administré lors de notre étude, et nous n'avons donc pas pu évaluer l'effet vasoconstricteur initial décrit lors d'une administration rapide.

Lorsque l'on s'intéresse à l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque afin d'apprécier l'effet de la dexmédétomidine sur le SNA, notre étude ne permet pas de mettre en évidence une différence significative du ratio LH/HF. Cependant, une tendance à la diminution est retrouvée dans nos données, ce qui pourrait évoquer une réduction du tonus sympathique sous dexmédétomidine. Cet effet est en accord avec les connaissances actuelles, car, comme mentionné précédemment, l'effet de la dexmédétomidine sur les récepteurs α_2 adrénergiques (type $\alpha_{2A/C}$) inhibe la libération de noradrénaline au niveau de la fente synaptique (34). Les effets secondaires cardiovasculaires semblent donc en accord avec la physiopathologie décrite, via des modifications de la balance sympathique/parasympathique au niveau du SNA. À notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué la variabilité du rythme cardiaque sous perfusion de dexmédétomidine. Notre étude pilote, avec sa méthodologie originale, pourrait donc ouvrir la voie à des études prospectives plus importantes.

Par ailleurs, la description de notre utilisation dans le service des soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine révèle que la dexmédétomidine y est principalement utilisée chez des nouveau-nés à terme. Aucun prématuré (< 35 semaines d'âge gestationnel) n'a été inclus dans l'étude. Cette population est majoritairement présente dans l'unité de soins intensifs néonataux au CHU Sainte-Justine, unité qui n'était pas inclus dans notre étude et où ce traitement n'est pas utilisé. De plus, deux catégories de pathologies sont représentées dans l'échantillon : la pathologie respiratoire (comme la bronchiolite) et les patients admis en post-opératoire de chirurgie cardiaque. Il s'agit de deux populations avec des différences physiologiques importantes. La taille de l'échantillon ne permet malheureusement pas de les étudier séparément. La réponse à la dexmédétomidine pourrait être différente selon la sous-population ce qui pourrait représenter un facteur de confusion.

Plusieurs modes de ventilation étaient également utilisés. L'absence d'effet dépressif respiratoire permet d'utiliser la dexmédétomidine avec une ventilation non-invasive ou spontanée. Ces modes de ventilation représentent 43,5% de notre échantillon. Cette population est absente de la plupart des études néonatales sur la dexmédétomidine. L'inclusion de différents modes de ventilation fait de notre échantillon une population originale mais non-homogène. Encore une fois, notre petit effectif ne nous permet pas d'analyser en sous-groupe ces modes de ventilation différents. De plus, nos résultats sur les variables physiologiques étant sensiblement proches des résultats de la littérature, les effets de la dexmédétomidine dans ces groupes semblent semblables.

Parmi les forces de notre étude, notons en premier lieu, son originalité. En effet, notre méthodologie permet d'analyser une population très représentative des nouveau-nés en soins intensifs nécessitant de la dexmédétomidine au Canada et ce en condition réelle. Elle inclut des sujets avec de multiples pathologies d'admissions, plusieurs modes de ventilation ou encore différents niveaux de gravité. Ainsi, elle illustre bien la population admise quotidiennement dans les services de soins intensifs pédiatriques. Ceci la différencie de la plupart des études se concentrant sur un seul état pathologique ou sélectionnant précisément une sous-population (postopératoires de chirurgie cardiaque, ventilation mécanique, petit âge gestationnel, ...). Cette

particularité pose toutefois une limite quant à l'hétérogénéité induite pouvant apporter des facteurs confondants qui ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

De plus, ce travail s'intéresse à l'utilisation de la dexmédétomidine en pratique courante. Ainsi, le recueil de l'ensemble des paramètres et l'analyse en continu de la variabilité du rythme cardiaque se fait lors du déroulement normal des soins dans un service de soins intensifs, sans qu'aucune intervention ne soit nécessaire. Il n'y avait aucune standardisation de la prise en charge. Ainsi, nos résultats rendent compte de la pratique courante. La grande précision de la base de données, son exhaustivité importante et la collecte continue et prospective des données permettent cette démarche « in real life » sans compromettre la qualité des données collectées rétrospectivement. La précision extrême des données d'administration de dexmédétomidine permet une analyse très précise de l'effet. Ainsi, la plupart des études utilisant des données d'administration médicamenteuses sont issues soit des données de prescriptions soit des relevés manuels de l'équipe médicale, entraînant un biais. La récolte automatique des données des pousses-seringues dit « intelligent » apporte une rigueur importante aux études de pharmacologie clinique comme lors du travail présenté ici.

Cependant, le caractère rétrospectif apporte des limitations importantes. Malgré la grande qualité de la base de données haute résolution, certaines données restent manquantes ou de mauvaises qualités. On peut observer par exemple la qualité médiocre des ECG collectés automatiquement par les moniteurs qui ne remplacent pas une analyse de la VRC sur une machine dédiée. De nombreux facteurs confondants dans l'analyse ne peuvent être pris en compte dans cette démarche et leur influence sur les résultats ne peut être assumée. Par exemple, dans cette étude réalisée lors d'un parcours classique en soins intensifs, les moments de nursing, d'intervention des soignants ou d'actes de soins invasifs ne sont ni contrôlés, ni enregistrés et peuvent interférer dans l'analyse.

La taille modeste de l'échantillon entraîne également une deuxième limite : la puissance de l'étude reste ainsi faible et nécessite d'autres études plus larges pour confirmer les tendances

observées. Notre nombre de sujets demeure toutefois sensiblement supérieur aux populations décrites dans la plupart des travaux sur le sujet.

De même, la polymédication des patients en soins intensifs pose une autre limite à l'analyse. Effectivement, de très nombreuses classes de médicaments sont co-administrées afin de prendre en charge les nouveau-nés gravement malades. Cette co-prescription omniprésente aux soins intensifs rend l'interprétation de l'effet d'un seul médicament difficile. Par exemple, dans notre étude, une grande part des patients recevait, conjointement à la dexmédétomidine, des médicaments inotropes (34,8%) ayant eux-mêmes un effet sur le SNA. Cependant, cette limite est présente dans l'ensemble des travaux en soins intensifs et ne peut être contrôlée car la gravité de la pathologie prise en charge nécessite un traitement multiple et complet.

De plus, le design de cette étude ne permet pas de faire la différence entre l'effet propre de la dexmédétomidine et l'évolution normale du patient aux soins intensifs. Ainsi, l'effet propre d'une sédation est d'améliorer le confort du patient, et cette amélioration pourrait à elle seule diminuer la FC et la PAM. L'arrivée aux soins-intensifs est source d'un très grand stress pour le nouveau-né, et les interventions de l'équipe médicale sont rapides et nombreuses ce qui pourrait également artificiellement augmenter la FC et la PAM dans la période contrôle de notre étude. Cela pourrait artificiellement augmenter les différences observées puisque dans les heures suivants l'admission, ces interventions sont moins nombreuses et le patient est plus calme.

Par ailleurs, la durée d'analyse de cette étude ne s'intéresse qu'aux effets à court terme, soit au cours des douze premières heures de la dexmédétomidine. Une évaluation de l'impact hémodynamique de la dexmédétomidine sur une période plus prolongée serait intéressante dans le futur. De plus, il est nécessaire d'obtenir des renseignements à moyen et long terme sur l'effet de la dexmédétomidine sur le devenir des nouveau-nés. Ces études permettront de mieux caractériser les conséquences de la dexmédétomidine dans cette population et de fournir une analyse bénéfice/risque plus complète aux prescripteurs. Ceci est d'autant plus important que de nombreuses études sur les molécules classiques d'analgésie et sédation ont montrés de nombreux effets délétères à long terme, sur le développement psychomoteur par exemple. Les données

précliniques sur la dexmédétomidine sont rassurantes mais nécessitent d'être confrontées aux données cliniques. En effet, comme précisé en introduction, la littérature animale précise un potentiel effet neuroprotecteur par de multiples mécanismes (inhibition de la neuro-apoptose, etc.).

Enfin, l'effet propre de la dexmédétomidine sur les signes vitaux est difficilement dissociable de l'évolution de la pathologie primaire. L'effet de l'amélioration du patient n'est pas pris en compte dans notre étude et pourrait expliquer une partie de la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne.

V. Conclusion

Notre étude démontre une relative innocuité à court terme de la dexmédétomidine chez les nouveau-nés admis en soins intensifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine. Aucun évènement indésirable significatif de bradycardie et d'hypotension n'a été relevé. De plus, les diminutions de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne sont modestes, comparables à la littérature, et les valeurs de fréquence cardiaque demeurent dans les valeurs normales décrites pour l'âge. La diminution de la fréquence cardiaque semble par ailleurs être corrélée à l'augmentation des concentrations plasmatiques simulées. Ces effets hémodynamiques paraissent également être liés à une modification de la balance sympathique/parasympathique entraînant une réduction du contrôle sympathique sous dexmédétomidine, mise en évidence par une diminution du ratio LF/HF.

Cette étude pilote rétrospective à toute fois une taille d'échantillon limitée et inclue plusieurs facteurs confondants. Nos résultats doivent être confirmés par une étude prospective plus large. Cependant, elle reste précieuse devant le peu de données disponible sur cette population particulièrement fragile. De plus, elle permet de confirmer la faisabilité de l'analyse en continue de la variabilité du rythme cardiaque du nouveau-né en soins intensifs via l'utilisation de l'ECG tiré des moniteurs. Cela ouvre la voie à des études plus larges utilisant cette méthode pour monitorer de manière non-invasive l'état de la balance sympathique/parasympathique en soins critiques.

Cette étude s'intéresse ici à l'initiation de la perfusion de dexmédétomidine jusqu'à la phase supposée de plateau. Elle s'intéresse donc aux effets à très court terme en particulier hémodynamique. D'autres études sur les effets de la poursuite de cette perfusion et les effets à moyens et long terme (morbidity, mortalité, durée de séjour, etc.) doivent encore être menées pour apporter des données complètes au prescripteur dans cette population. Ce n'était pas l'objet de l'étude ici présentée mais celle-ci ouvre la voie pour relier ces effets hémodynamiques à des effets à plus longues échéances.

Enfin, il s'agit de la première étude de pharmacologie clinique du laboratoire des soins intensifs du CHU Sainte-Justine utilisant les données d'administration des médicaments en continues via les pousses-seringues. L'ensemble des médicaments utilisés par voie intraveineuse étant disponible

dans la base de données, ce travail ouvre la voie à d'autres études pouvant s'intéresser à toute sorte de médicaments prescrits aux soins intensifs pédiatriques.

Références

1. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med.* déc 1999;25(12):1421-6.
2. Puntillo KA. Dimensions of procedural pain and its analgesic management in critically ill surgical patients. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* mars 1994;3(2):116-22.
3. P. Sauder PS M Andreoletti, G Cambonie, G Capellier, M Feissel, O Gall, D Goldran-Toledano, G Kierzek, J Mateo, H Mentec, G Mion, JP Rigaud. Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2008;734(7):541-660.
4. Nelson LP, Gold JI. Posttraumatic stress disorder in children and their parents following admission to the pediatric intensive care unit: a review. *Pediatr Crit Care Med.* mai 2012;13(3):338-47.
5. Popernack ML, Thomas NJ, Lucking SE. Decreasing unplanned extubations: utilization of the Penn State Children's Hospital Sedation Algorithm. *Pediatr Crit Care Med* janv 2004;5(1):58-62.
6. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* avr 2007;106(4):687-95; quiz 891-2.
7. I. Boyadjiev JA. Sédation du patient présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2008;734(7):541-660.
8. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, et al. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 27 nov 2002;288(20):2561-8.
9. Saliski M, Kudchadkar SR. Optimizing Sedation Management to Promote Early Mobilization for Critically Ill Children. *J Pediatr Intensive Care.* 2015;4(4):188-93.
10. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* juin 2000;28(6):2122-32.

11. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. *Crit Care Med.* août 2008;36(8):2427-32.
12. Sharshar T. Neuromyopathies acquises en réanimation, délirium et sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2008;734(7):541-660.
13. Sonnevile R. Confusion et agitation en réanimation — Prise en charge. *Réanimation* (2011) 20:S617-S620 DOI 10.1007/s13546-010-0037-x - SRLF et Springer-Verlag France .
14. Pandharipande P, Ely EW. Sedative and Analgesic Medications: Risk Factors for Delirium and Sleep Disturbances in the Critically Ill. *Crit Care Clin.* Elsevier; 1 avr 2006;22(2):313-27.
15. Perrine Marec-Berard, Wood C. Chapitre 7 : Prise en charge de la douleur chez l'enfant. Dans: *Douleur Soins Palliatifs et accompagnement* . 4e édition. Med-Line; 2020. p. 81-93. (Livre officiel du Collège).
16. Renolleau S. Analgésie et sédation du nouveau-né en réanimation. Dans: *Soins intensifs et réanimation du nouveau-né* . 2e édition. Masson; 2006. p. 434-7. (Périnatalité).
17. 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.* janv 2005;105(1):33-6.
18. Carnevale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* avr 2002;3(2):177-80.
19. 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* janv 2005;6(1):58-63.
20. Nolent P, Nanquette M-C, Carbajal R, Renolleau S. Quelle échelle de sédation analgésie utiliser en réanimation pédiatrique ? Étude comparative prospective. *Arch Pédiatrie.* 1 janv 2006;13(1):32-7.
21. Comfort et Comfort-B – Padiadol [En ligne]. [cité le 15 août 2021]. Disponible: <https://padiadol.org/comfort-et-comfort-b/>
22. Bucsea O, Pillai Riddell R. Non-pharmacological pain management in the neonatal intensive care unit: Managing neonatal pain without drugs. *Semin Fetal Neonatal Med.* août 2019;24(4):101017.
23. Vet NJ, Kleiber N, Ista E, de Hoog M, de Wildt SN. Sedation in Critically Ill Children with Respiratory Failure. *Front Pediatr.* 2016;4:89.

24. Czaja AS, Reiter PD, Schultz ML, Valuck RJ. Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2015;20(3):186-96.
25. Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR. Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* mars 2009;10(2):246-55.
26. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin Y-Q, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol*. sept 2005;146(2):189-97.
27. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9-13.
28. Slooter AJC, Van De Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol*. 2017;141:449-66.
29. Shutes BL, Gee SW, Sargel CL, Fink KA, Tobias JD. Dexmedetomidine as Single Continuous Sedative During Noninvasive Ventilation: Typical Usage, Hemodynamic Effects, and Withdrawal. *Pediatr Crit Care Med* avr 2018;19(4):287-97.
30. Dexmédétomidine. Dans: Wikipédia [En ligne]. 2021 [cité le 31 août 2021]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dexm%C3%A9d%C3%A9tomidine&oldid=184047286>
31. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res*. déc 2011;5(2):128-33.
32. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893-913.
33. Wagner DS, Brummett CM. Dexmedetomidine: as safe as safe can be. *Semin Anesth Perioper Med Pain*. 1 juin 2006;25(2):77-83.
34. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Pharmacologie du système noradrénergique. Dans: *Neuropsychopharmacologie chapitre 6* . Elsevier Masson. 2019. (Collège national de pharmacologie médical). Disponible en extrait sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme-noradrenergique>
35. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol*. août 2019;72(4):323-30.

36. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*. déc 1994;81(6):1527-34.
37. Richebé P. Cours sur la prise en charge de la douleur post opératoire. PHL6035. Faculté de médecine, Université de Montréal; 2020.
38. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. juill 2010;54(6):710-6.
39. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A. Dexmedetomidine Use in a Tertiary Care NICU: A Descriptive Study. *Ann Pharmacother*. mai 2019;53(5):464-70.
40. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr*. févr 2014;164(2):276-282.e1-3.
41. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 4 sept 2004;134(35-36):514-22.
42. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1 sept 1991;68(6):626-30.
43. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1 mars 1996;93(5):1043-65.
44. Thèse du Dr Al Omar S. Systèmes de contrôles cardiovasculaire et respiratoire et leur interaction en période néonatale. INSERM U1099 Laboratoire de Traitement de Signal et de l'ImageUFR ISTIC: Informatique et Electronique : Université de Rennes 1; 2017.
45. Pladys P, Vandenbroucke L, Hernández A, Beuchée A. Intérêt des mesures de variabilité du rythme cardiaque dans le sepsis. *Réanimation*. Lavoisier SAS; 1 janv 2015;24:S315-21.
46. Beuchée A, Hernández AI, Duvareille C, Daniel D, Samson N, Pladys P, et al. Influence of Hypoxia and Hypercapnia on Sleep State-Dependent Heart Rate Variability Behavior in Newborn Lambs. *Sleep*. 1 nov 2012;35(11):1541-9.
47. Brossier D, El Taani R, Sauthier M, Roumeliotis N, Emeriaud G, Jouvet P. Creating a High-Frequency Electronic Database in the PICU: The Perpetual Patient. *Pediatr Crit Care Med* avr 2018;19(4):e189-98.

48. Sauthier M, Rose L, Jouvet P. Pediatric Prolonged Mechanical Ventilation: Considerations for Definitional Criteria. *Respir Care*. janv 2017;62(1):49-53.
49. van Dijkman SC, De Cock PAJG, Smets K, Decaluwe W, Smits A, Allegaert K, et al. Dose rationale and pharmacokinetics of dexmedetomidine in mechanically ventilated new-borns: impact of design optimisation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 oct 2019;75(10):1393-404.
50. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, Diaz SM, Vilo S. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care--a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. nov 2009;19(11):1119-29.
51. Miller MS, Shannon KM, Wetzel GT. Neonatal bradycardia. *Prog Pediatr Cardiol*. 1 mai 2000;11(1):19-24.
52. Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med*. juin 2006;11(3):174-81.
53. Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, Uhrikova Z, Kolarovszki B, Javorka M, et al. Heart rate variability in newborns. *Physiol Res*. 22 sept 2017;66(Suppl 2):S203-14.
54. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol*. 2016;7:557.
55. R. F. Breich and D. R. Iskander, "Testing for Stationarity in the Frequency Domain Using a Sphericity Statistic," 2006 IEEE International Conference on Acoustics Speech and Signal Processing Proceedings, 2006, pp. III-III, doi: 10.1109/ICASSP.2006.1660691.
56. Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Strauss C, Fiamma MN, Similowski T. La variabilité du comportement ventilatoire : perspectives pour le malade de réanimation. *Réanimation*. 1 févr 2006;15(1):7-13.
57. Seely AJE, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care Lond Engl*. déc 2004;8(6):R367-384.

Annexe 1 :

Il s'agit du code du programme python qui permet de réattribuer un temps à chaque valeur et de retracer le signal ECG original en fonction du temps (écrit par S. Al Omar)

```
# -*- coding: utf-8 -*-
"""
Created on Tue Nov 19 10:02:47 2019

@author: alosal00
"""

import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib
import matplotlib.pyplot as plt
from datetime import datetime

#numerique_chemin = 'Téléchargements/test_ecg.csv'

signal = pd.read_csv('ECG postDEX - p22.csv', sep=',', header=0)
c=signal['signal_calibre'].str.count(' ') + 1;
na=signal['signal_calibre'].isna().sum();

signal['horodate'] = signal['horodate'].astype(np.datetime64)

combine = []

# Combinaison des informations
for aa, ii in signal.iterrows():
    seq = ii['signal_calibre'].split(' ')

    kk = 0
    for jj in seq:
        combine.append([ii['horodate']+np.timedelta64(2*kk, 'ms'), jj])
        kk += 1

df = pd.DataFrame(combine).rename(columns={0:'horodate', 1:'val'})

df['val']= pd.to_numeric (df['val'])
df['horodate']= pd.to_datetime (df['horodate'])

#df.to_csv("P1_10h_complet.csv", sep=';', encoding='utf-8-sig')

import scipy.io as sio
import os

destination_folder_path=r'/Users/guillaumesans/Desktop/Université de
Montréal/Mémoire DEXMED/DATA/ECG/P22'
```

```
sio.savemat(os.path.join(destination_folder_path, 'P22_post_complet.mat'),
{name: col.values for name, col in df.items()})
#{name: col.values for name, col in df.items()}
#df3=df['horodate']
#df['horodate'].iloc[-1]
#timeseq=pd.date_range (start=df['horodate'][0],end=df['horodate'].iloc[-1],freq='2ms')

fig, ax = plt.subplots()
ax.plot(df.horodate, df.val)
ax.locator_params(nbins=100, axis='y')
ax.set(xlabel='time (date)', ylabel='value',title='ECG')
plt.show()
```

Annexe 2 :

Figure : Résultats graphiques de la simulation individuelle de concentrations plasmatique de dexmédétomidine durant les 12 premières heures.

