

DOULEUR AIGUË CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE PREMATURE

François de la Brière,

Florence Babre.

Introduction

Les avancées faites dans le traitement de la douleur de l'enfant ont été considérables ces dernières années. Les praticiens ont maintenant à leur disposition un arsenal de moyens dont l'usage repose sur des preuves scientifiques solides. L'objectif de ce travail est d'éclairer la prise en charge des patients les plus fragiles, les nouveau-nés et les prématurés.

Rappels

Les récepteurs et les voies ascendantes permettant de percevoir la douleur sont fonctionnels chez le fœtus à partir de la 25^{ème} semaine de gestation. Les champs des récepteurs de la douleur sont plus étendus et les seuils douloureux plus bas¹. En revanche, les voies descendantes inhibitrices qui permettent de moduler l'intensité du message douloureux ne sont matures que dans la moyenne enfance. Une analgésie insuffisante lors de gestes douloureux ou en post-opératoire va entraîner des phénomènes de sensibilisation de la douleur plus marqués que chez l'adulte². Les prématurés et les nouveaux nés présentent également une réponse hormonale proportionnelle à l'intensité du stress chirurgical qu'ils subissent. Une prise en charge optimisée de l'anesthésie et de l'analgésie post-opératoire permet donc également de réduire la morbidité et la mortalité dans un milieu chirurgical³.

Le tableau 1 (d'après⁴) résume les différentes tendances pharmacocinétiques chez le nouveau-né comparées à celles des adultes.

Tableau 1 :

	Tendances pharmacocinétique	Implication clinique
Compartiments de distribution	Masses graisseuses et musculaires diminuées. Augmentation du secteur liquidien. Augmentation du volume de distribution pour les agents hydrosolubles	Augmentation de la durée d'action des agents hydrosolubles. Augmentation des intervalles d'administration.
Liaison aux protéines plasmatiques	Diminution de l'albumine et de l' α 1 glycoprotéine.	Augmentation de la fraction libre des agents habituellement liés aux protéines. Augmentation des risques de toxicité et de surdosage.
Fonction hépatique	Immaturité du cytochrome P450 et de ses sous-types ainsi que de des enzymes de la glucoro-conjugaison.	Diminution de la clairance métabolique. Diminution des doses et des intervalles d'administration.
Fonction rénale	Diminution du débit de filtration glomérulaire.	Accumulation des agents ou des métabolites actifs excrétés par le rein. Diminution des doses et des intervalles d'administration

La connaissance de ces différents paramètres permet d'ajuster au mieux l'administration des médicaments.

Evaluation de la douleur

Dans cette population, l'évaluation de la douleur repose sur l'hétéro-évaluation à partir d'échelles comportementales. Il existe plusieurs échelles validées. L'EDIN (évaluation de la Douleur et de l'Inconfort du Nouveau-né) repère la douleur "de base", plus ou moins prolongée. La DAN (évaluation de la Douleur Aiguë du Nouveau-né) sert à évaluer la douleur aiguë d'un soin. La NFCS⁵ (Neonatal Face Coding System) cote la grimace du visage. De réalisation simple, elle est utile principalement pour mesurer la douleur aiguë d'un soin.

La PIPP (Premature Infant Pain Profile) est une échelle spécifique et validée du prématuré, elle reste cependant plus difficile à mettre en œuvre. L'échelle COMFORT⁶ est une échelle particulièrement utile en réanimation (enfant sédaté et ventilé). Elle est validée de la naissance à l'adolescence, permet de prendre en compte l'excès de sédation et elle est adaptée à la douleur post-opératoire ou non. De plus, elle est utilisée dans de nombreux pays ce qui permet des comparaisons entre les études.

Si l'enfant est curarisé ou paralysé, aucune échelle comportementale ne permet d'évaluer son état de douleur.

Moyens et médicaments utilisés

Paracétamol

Il s'agit de l'antalgique le plus utilisé⁷. Son mécanisme d'action n'est pas connu avec certitude. Le paracétamol est métabolisé par le foie et éliminé par le rein. L'immaturation de ces deux organes conduit à une diminution de la clairance de ce médicament et donc à la réduction des doses. Cependant le système enzymatique qui métabolise le paracétamol peut être induit par des administrations répétées⁸. De plus, l'hépatotoxicité est liée à la production de métabolites par des réactions de phase I (oxydation) qui ne sont pas encore bien développées chez le prématuré et le nouveau-né. Ces deux facteurs tendent à protéger les enfants d'un risque de surdosage. Actuellement chez le prématuré, la posologie en IV est diminuée de moitié (7,5mg/kg par dose, toutes les 6 heures) afin de prévenir des accidents de surdosage⁹. La voie intra-rectale ne doit plus être utilisée compte-tenu des variations très importantes de l'absorption liée à cette voie. La voie per os est la voie d'administration à privilégier : très bonne biodisponibilité, même efficacité et risque de surdosage amoindri du à la galénique.

Moyens non médicamenteux

L'utilisation de glucose à 30 % a été démontrée pour diminuer l'intensité de gestes douloureux effectués quotidiennement comme les ponctions veineuses. Elle est aussi efficace que le saccharose 24 %¹⁰. Le mécanisme d'action est mal connu, une étude récente suggère que les solutions sucrées auraient un effet anxiolytique plutôt qu'antalgique. Cette thérapeutique nécessite donc l'association d'autres moyens antalgiques (suction, anesthésie locale topique). L'association avec la suction ou des moyens posturaux (peau à peau) est synergique¹⁰. Ces mesures ne sont pas efficaces pour prendre en charge la douleur post-opératoire. Il n'existe pas de contre-indication absolue et son emploi est en revanche réservé à l'enfant de moins de quatre mois¹¹.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont de plus en plus utilisés dans la prise en charge de la douleur post-opératoire en pédiatrie avec des preuves robustes de leur efficacité et de leur bonne tolérance. Deux facteurs

vont limiter fortement leur emploi en néonatalogie : la fermeture du canal artériel et la diminution de la filtration glomérulaire¹². A l'heure actuelle, bien que le ketorolac ait prouvé son utilité dans la prise en charge de la douleur post-opératoire en néonatalogie¹³, il n'existe pas de preuve suffisante pour recommander l'emploi des AINS en pratique quotidienne. Malgré tout, les AINS pourraient trouver leur place chez des patients bien sélectionnés.

Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA)

Le MEOPA est très utilisé en pédiatrie et trouve de nombreuses indications notamment lors des soins courants : pansement, pose de voie veineuses, sutures simples, réductions de fractures¹¹. Les contre-indications sont les mêmes que chez l'adulte, il n'y a pas de recommandation sur l'âge minimum, cependant son efficacité peut être diminuée chez les moins de deux ans. La principale limitation de son emploi en néonatalogie est l'hyperoxie induite par l'utilisation du MEOPA qui peut entraîner des lésions pulmonaires, cérébrales et rétinienes¹⁴.

Anesthésie locoregionale

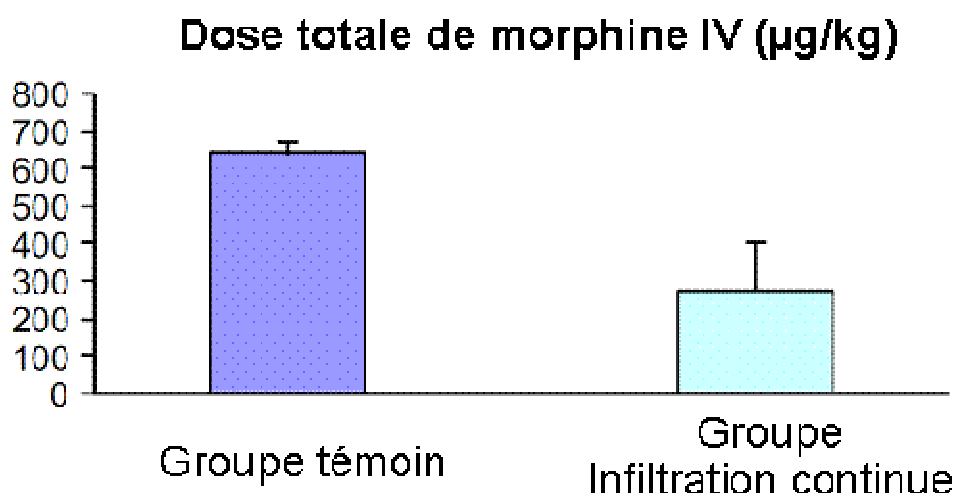
- *Anesthésie topique : mélange eutectique de prilocaïne 2,5 % et de lidocaïne 2,5 %*

L'AMM limite son usage à l'enfant de plus de 37 semaines d'âge post-conceptionnel, mais il est utilisé en pratique quotidienne chez les prématurés en réduisant les doses. Il est efficace pour les ponctions veineuses et lombaires ou encore pour la douleur induite par certaines vaccinations. Il expose au risque de méthémoglobinémie et est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit en G6PD ou qui sont ventilés avec du monoxyde d'azote¹¹.

- *Infiltration cicatricielle*

L'infiltration de la cicatrice opératoire permet une bonne analgésie mais son efficacité est limitée à quelques heures. La simplicité de la mise en place d'un cathéter d'infiltration continue fait que cette technique est attrayante chez l'enfant. Des données sont maintenant disponibles chez l'enfant de plus de 3 mois¹⁵. Compte-tenu des spécificités pharmacocinétiques décrites précédemment, les risques de surdosages en anesthésiques locaux (AL) paraissent limiter fortement l'usage de cette technique en néonatalogie. Une étude préliminaire réalisée en Suède chez des prématurés devant subir une ligature du canal artériel suggère cependant des résultats prometteurs en termes de durée et de dose totale de morphine administrée (figure 1)¹⁶. Il faut d'autres études afin de confirmer ces résultats encourageants.

Figure 1. Dose totale de morphine administrée après ligature de canal artériel¹⁶.



- *Blocs nerveux périphériques*¹⁷

Tous les blocs nerveux périphériques sont réalisables en néonatalogie pour l'analgésie per et post-opératoire. Ils doivent être proposés dès qu'une indication se présente afin de réaliser une épargne morphinique. L'utilisation de l'échographie facilite grandement leur réalisation et potentialise leurs succès. Il existe peu d'indications en chirurgie orthopédique. Les principales indications se retrouvent dans la chirurgie abdominale mineure (TAP bloc, bloc ilio-inguinal ilio-fascial, bloc para-ombilical). Certaines équipes proposent également des blocs para-vertébraux en alternative à la péridurale après chirurgie thoracique ou rénale.

- *Caudale*¹⁷

Le bloc caudal reste une technique d'analgésie per et post-opératoire d'actualité chez le prématuré et le nouveau-né. Elle permet de réaliser facilement une analgésie de toute la région sous-ombilicale. Les anesthésiques locaux qui doivent être utilisés sont la ropivacaïne (2mg/ml) ou la levobupivacaïne (2,5mg/ml) en raison de leur moindre toxicité cardiaque. Lorsque nous augmentons les volumes à 1.25 ml/kg tout en diminuant les concentrations (afin de respecter les doses maximales) nous pouvons espérer une analgésie dans les territoires sus-ombilicaux. L'adjonction de clonidine (1 µg/kg) et/ou de morphine (30 µg/kg) permet d'augmenter la durée et la qualité de l'analgésie avec très peu d'effets secondaires. L'insertion d'un cathéter par voie caudale n'a pour l'instant plus d'indication¹⁷.

- *Rachianesthésie*

Comme son nom l'indique, il s'agit plus d'une technique d'anesthésie que d'analgésie proprement dite. Des données existent concernant l'ajout de clonidine¹⁸ et de morphine¹⁹ afin de prolonger la durée et la qualité de l'analgésie. Cette pratique peut exposer à un risque accru d'apnée et de bradycardie chez le prématuré.

- *Analgésie péridurale*

Il n'existe plus aucun doute concernant les avantages de la péridurale comme technique d'analgésie post-opératoire en néonatalogie. Bien sûr, elle apporte une analgésie de qualité et une épargne morphinique. Elle permet également de réduire le temps de ventilation mécanique chez des enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage²⁰, diminue le temps d'iléus et limite la réponse neuro-endocrinienne liée au stress. Le rapport bénéfices/risques a été également démontré chez le nouveau-né dans une grande étude observationnelle²¹. Selon Lönnqvist, elle représente la « pierre angulaire » de l'analgésie après une chirurgie majeure en néonatalogie¹⁷. Cependant, elle reste de réalisation difficile et ne peut être réservée qu'à des équipes entraînées à sa réalisation et à sa surveillance. L'échographie permettra peut-être d'apporter une aide lors de la pose du cathéter (mesure de la distance peau-espace péridural, vérification de la bonne position du cathéter).

Morphiniques

- *Nalbuphine*

L'AMM de ce produit autorise son usage chez l'enfant de plus de 18 mois. En fait, il est largement prescrit, même en néonatalogie¹¹. Chez le nouveau-né, le rapport des récepteurs κ/μ assure une protection théorique des risques d'apnée. Même si ce médicament est utilisé sans adaptation posologique (0.2 mg/kg toutes les 6 heures), une surveillance adaptée à l'âge de l'enfant reste obligatoire. La nalbuphine présente plusieurs inconvénients : il n'existe pas de voie PO, elle ne peut pas être administrée conjointement avec des agoniste μ.

- *Morphine*

L'utilisation de la morphine est incontournable en néonatalogie, que ce soit pour la sédation des patients ventilés ou l'analgésie post-opératoire. Il faut avant tout retenir que sa durée

d'action est très prolongée chez le prématuré et le nouveau-né. S'il reste des questions concernant les voies du métabolisme de la morphine, il existe des données concernant les autres paramètres de pharmacocinétique (tableau 2) qu'il faut connaître afin d'ajuster l'administration²².

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de la morphine en néonatalogie.

	Prématuré	Nouveau né à terme et d'âge<11J	Nourrisson> 2mois, enfant
Volume de distribution (l/kg)		2.8 ± 2.6	
Demi-vie (h)	9 ± 3.4	6.5 ± 2.8	2 ± 1.8
Clairance (ml/kg/min)	2.2 ± 0.7	8.1 ± 3.2	23.6 ± 8.5

Ainsi les débits de perfusion de la morphine sont compris entre 10 et 30µg/kg/h. Chez le prématuré, les posologies de départ sont réduites entre 5 et 10 µg/kg/h²³. Il existe une très grande variation inter-individuelle concernant les effets de la morphine dans cette population, ce qui doit conduire à mettre en place une surveillance au minimum dans une unité de surveillance continue.

La kétamine peut être utilisée à petite dose chez les patients recevant un traitement par morphine dans un but de prévenir la tolérance morphinique et l'hyperalgésie post-opératoire. Chez l'animal, lorsqu'elle est utilisée à forte dose, ses effets sur le développement neuronal font l'objet d'un débat²⁴. Sur un modèle animal, il faut savoir cependant que la douleur elle-même induit des phénomènes de mort cellulaire plus important que l'injection de kétamine elle-même²⁵.

Conclusion

Traiter la douleur chez le nouveau-né et le prématuré est indispensable. Comme chez l'adulte, l'évaluation de la douleur et une stratégie de traitement multimodale incluant des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques sont nécessaires. L'innocuité totale des molécules utilisées n'est pas certaine et fait actuellement débat mais la douleur elle-même induit des phénomènes de mort cellulaire. L'anesthésie locorégionale est à utiliser chaque fois que possible.

Merci à Alain Beuchée pour son aide lors de la relecture de ce texte.

Références

1. **Anand KJ, Carr DB.** The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am.* 1989 ; 36 (4) : 795-822.
2. **Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G.** Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet.* 1997 ; 349 (9052) : 599-603.
3. **Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A.** Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet.* 1987 ; 1 (8524) : 62-66.
4. **Berde CB, Sethna NF.** Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med.* 2002 ; 347 (14) : 1094-1103.
5. **Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF.** Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain.* 1998 ; 76 (3) : 277-286.
6. **Van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ.** The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain.* 2000 ; 84 (2-3) : 367-377.
7. **Wilson-Smith EM, Morton NS.** Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. *Paediatr Anaesth.* 2009 ; 19 (4) : 329-337.
8. **Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R, Vanhole C, Devlieger H, Tibboel D.** Intra- and interindividual variability of glucuronidation of paracetamol during repeated administration of propacetamol in neonates. *Acta Paediatr.* 2005 ; 94 (9) : 1273-1279.
9. **Allegaert K, Anderson BJ, Naulaers G, de Hoon J, Verbesselt R, Debeer A, Devlieger H, Tibboel D.** Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 ; 60 (3) : 191-197.
10. **Stevens B, Yamada J, Ohlsson A.** Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 (3) : CD001069.
11. Affsaps. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. 2009 : 1-167.
12. **Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF.** Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1999 ; 135 (6) : 733-738.
13. **Papacci P, De Francisci G, Iacobucci T, Giannantonio C, De Carolis MP, Zecca E, Romagnoli C.** Use of intravenous ketorolac in the neonate and premature babies. *Paediatr Anaesth.* 2004 ; 14 (6) : 487-492.
14. **Tin WG, Samir.** Optimal Levels of Oxygenation in Preterm Infants: Impact on Short- and Long-Term Outcomes,. In: Polin R, ed. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies* Elsevier Inc.; 2008 : 333-360.
15. **Tirotta CF, Munro HM, Salvaggio J, Madril D, Felix DE, Rusinowski L, Tyler C, Decampli W, Hannan RL, Burke RP.** Continuous incisional infusion of local anesthetic in pediatric patients following open heart surgery. *Paediatr Anaesth.* 2009 ; 19 (6) : 571-576.
16. **Bartocci ML, S. Lönnqvist, PA.** Local anesthesia via subcutaneous catheter after thoracotomy in premature infants. *World congress of Pediatric Pain.* Vancouver; 2006.

17. **Lonnqvist PA.** Regional anaesthesia and analgesia in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 24 (3) : 309-321.
18. **Rochette A, Raux O, Troncin R, Dadure C, Verdier R, Capdevila X.** Clonidine prolongs spinal anesthesia in newborns : a prospective dose-ranging study. *Anesth Analg.* 2004 ;98 (1) : 56-59, table of contents.
19. **Krechel SW, Eggers GW, Jr., Helikson MA.** Intrathecal morphine for postoperative analgesia in an infant with bronchopulmonary dysplasia following upper abdominal surgery. *Paediatr Anaesth.* 1996 ; 6 (5) : 423-426.
20. **Bosenberg AT.** Epidural analgesia for major neonatal surgery. *Paediatr Anaesth.* 1998 ; 8 (6) : 479-483.
21. **Llewellyn N, Moriarty A.** The national pediatric epidural audit. *Paediatr Anaesth.* 2007 ; 17 (6) : 520-533.
22. **Kart T, Christrup LL, Rasmussen M.** Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review : Part 1-Pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth.* 1997 ; 7 (1) : 5-11.
23. **Bouwmeester NJ, Hop WC, Van Dijk M, Anand KJ, Van Den Anker JN, Tibboel D.** Postoperative pain in the neonate : age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Med.* 2003 ; 29 (11) : 2009-2015.
24. **Anand KJ.** Anesthetic neurotoxicity in newborns: should we change clinical practice ? *Anesthesiology.* 2007 ; 107 (1) : 2-4.
25. **Rovnaghi CR, Garg S, Hall RW, Bhutta AT, Anand KJ.** Ketamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats : a factorial randomized trial examining long-term effects. *Behav Brain Funct.* 2008 ; 4 : 35.