

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 255

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S. de Pédiatrie

Par
Pauline NAKHLEH – PHILIPPE
Née le 28 avril 1991 à Strasbourg

**LA SEDATION-ANALGESIE DU NOUVEAU-NE EN HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE :
EVALUATION DES PRATIQUES EN ALSACE DE 2011 A 2018.**

Président de jury : Professeur Pierre KUHN
Directeur de thèse : Docteur Claire ZORES

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAU LHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
Mme OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP0 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Aina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01	Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--------------------------------------------------------	-------	------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> - SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Au Professeur Pierre Kuhn, vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je vous en remercie. Merci de m'avoir donné goût à l'exercice de la néonatalogie tel que vous le transmettez, riche, intense et plein d'humanité. Je vous remercie particulièrement de m'avoir soutenue et écoutée dans l'élaboration de mon projet professionnel, de la confiance que vous m'accordez. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Vincent Laugel, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre aide tout au long de mon internat, d'avoir accepté mes choix de stage et mes envies d'ailleurs. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Professeur Eric Salvat, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis honorée de votre présence et me réjouis d'entendre votre point de vue sur ce sujet. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

Au Docteur Isabelle Talon, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je m'estime chanceuse d'avoir eu l'occasion de travailler avec vous pendant mon internat. La passion qui vous anime et le dialogue que vous permettez avec tous font de vous une chirurgienne exceptionnelle. Soyez assurée de ma sincère admiration.

A ma directrice de thèse, Docteur Claire Zores. Merci pour ta disponibilité, tes relectures et tes conseils pertinents pour ce travail. Merci aussi pour ta pédagogie, ton soutien et ta douceur, et ce depuis mes premières gardes d'interne en néonatalogie. Tu es mon modèle de femme qui réussit à tout niveau !

Aux professionnels qui ont marqué mon parcours,

A l'équipe paramédicale et médicale du service de Néonatalogie du CHU de Haute-pierre, notamment Dr. Claire Langlet pour son professionnalisme à toute épreuve et sa bienveillance, Dr. Laurence Dillenseger pour sa pédagogie et son humanité affirmée et partagée aux cafés/thés quotidiens, Dr. Jamal Beladdale pour toutes ces gardes et longues discussions sur la vie. A mes chefs de clinique de néonatalogie, Erika, Audrey, Mathilde et Amélie, pour tout ce que vous m'avez appris et transmis.

A l'équipe paramédicale et médicale de réanimation pédiatrique, pour ce dernier semestre, haut en couleurs.

Au Dr. Dominique Astruc, pour votre aide et votre intérêt sur le sujet de mon travail, et pour les deux dernières années de mon internat. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde gratitude.

Aux Dr. Joelle Terzic, Dr. Ariane Zaloszyc et Dr. Laëticia Higel, pour m'avoir passionnée de médecine interne et de rhumatologie de l'enfant.

A mon équipe lyonnaise pour ce semestre inoubliable, Pr. Alexandre Belot, Pr. Justine Bachetta, Corentin, Quentin, Anita, Cécile et bien sûr Mathilde.

A l'équipe d'oncohématologie pédiatrique, pour la richesse de ce stage.

A l'équipe colmarienne du Dr. Didier Chognot pour mes débuts en pédiatrie néonatale !

A l'équipe paramédicale et médicale mulhousienne pour leur accueil chaleureux et leur soutien de mes premiers temps mi-interne/mi-chef.

A mes co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler de près ou de loin, Amman, mon premier co-interne d'une gentillesse inégale, Anne-Laure, ma co-interne favorite des réa, Claire, une belle rencontre finalement plus à l'extérieur qu'à l'hôpital, Natacha pour notre passion commune et partagée de la rhumato, Charlotte, Camille, Léa, Anne-Louise, Jeanne, Marie-Ange, Maxence, Antoine(s) et les autres...

A Anne, ma fidèle co-interne et bien plus encore, je suis si contente de t'avoir à mes côtés pour débiter cet assistanat !

A mes amis,

A Pauline, Juliette et Thibault, pour votre amitié constante depuis le lycée, malgré la distance et le temps, et ses retrouvailles toujours sincères avec vos « +1 » adoptés, Louis, Antoine et Léa, comme s'ils étaient là depuis le début.

A ceux qui ont partagé le stress mais aussi les folles soirées et aventures de mes années « médecines ». Une pensée pour la Teq-paf, et particulièrement à Pauline, que nous n'oublierons jamais.

A mes co-équipiers de l'extériorisation à Madagascar, à jamais gravée dans ma mémoire.

A Solenne et Nirvan, pour votre amitié profonde, devenue fraternelle, et cette confiance inébranlable. Depuis Strasbourg, et au-delà de l'Atlantique mais aussi des frontières du Bas-Rhin, rien ne changera, « vous êtes ma famille ».

A Camille, Perrine, et Sarah, pour votre amitié précieuse et votre soutien de tout instant. Je suis très fière de vous, de ce que vous êtes devenues et je me réjouis des années à venir.

A la team des Morlock. S'il fallait refaire ce choix, je n'hésiterais pas une seconde, cette grille Z1 m'a tant apporté ! A Mama Jess, mon cupidon, toujours les bons mots aux bons moments, et Alex sur qui on peut toujours compter, Erwan sa force tranquille et ses embarcations enneigées, Antho et Margaux, Seb et Cyrielle, qui restent proches malgré la distance...

A ma famille,

A mes parents, qui excellent dans leur rôle depuis toujours, merci pour votre amour et votre soutien sans faille. A ma Maman, merci pour ta confiance aimante, tes petits plats réconfortants, ton accueil chaleureux lorsqu'on rentre à la maison, ces longues discussions à philosopher sur la vie, ton écoute et tes conseils chaque fois que j'en ai besoin. Pour tout ce que tu m'as transmis et qui fait de moi la femme que je suis aujourd'hui. A mon Papa, pour ton indéniable côté « papa poule », tes coups de fils pour papoter de tout et de rien, tes petites phrases qui font écho dans ma tête et dans mes rires, pour toutes les valeurs que tu m'as transmises. Pour la passion de ton métier, qui m'a portée pendant mes études et qui m'impressionne encore. Pour ta confiance dans cette nouvelle aventure, pour tout ce que tu m'as et vas m'apprendre.

A ma sœur, Laura. Depuis toujours mais surtout depuis la nostalgique époque du A44 à celle du Pythagore, dans les moments forts comme les plus durs, te savoir à mes côtés de près ou de loin est une force sans égal. Je n'en serais pas là sans toi. Merci pour cette complicité inébranlable et cet amour inconditionnel.

A mes grands-parents, Mamie et Papy, pour cet amour bienveillant que vous ne cessez de nous apporter. A ma famille, et ses réunions à échanger sur la vie.

A ma belle-famille, les aussies et les californiens pour votre présence connectée et ses petites merveilles qui nous épatent à chaque vidéo. A Noreen et Michel, de m'avoir si bien accueillie dans votre famille, pour ses nombreux repas partagés, votre gentillesse et pour les longues heures passées à la relecture de ce travail. Je suis fière d'appartenir au clan Philippe !

A John, mon âme-sœur, mon jeune mari, celui qui partage ma vie depuis presque 7 ans, mes joies comme mes peines. Tu es celui qui connaît les prémices labiales de mes pleurs et les mots qui font valser mes rires. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ton amour, tout le soutien et le réconfort que tu m'apportes et qui ont sans nul doute contribué à ma réussite. Notre petit quotidien fait mon grand bonheur. A notre année 2019 si spéciale et à celles à venir...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	21
I. L'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né	21
I. L'hypothermie thérapeutique	25
II. L'inconfort et la douleur dans l'hypothermie thérapeutique	28
III. La sédation-analgésie du nouveau-né	31
IV. Problématique	33
V. Objectifs de l'étude	34
MATERIEL ET METHODES	35
I. Type de l'étude	35
II. Population étudiée	35
III. Données recueillies	36
IV. Classification du bien-être.....	39
V. Critères d'évaluation des objectifs de l'étude	40
VI. Éthique	40
VII. Analyses statistiques.....	41
RESULTATS	43
I. Population étudiée	43
1. Nombre de patients inclus et diagramme de flux.....	43
2. Caractéristiques de la population	43
II. Évaluation du bien-être et du confort des nouveau-nés en HT.....	47
1. Réalisation des scores cliniques.....	47
2. Analyse du score COMFORT-B	48
3. Répartition des nouveau-nés selon des groupes de niveau de sédation-analgésie.	49
III. Analyse de la gestion de la sédation-analgésie des nouveau-nés en HT	50
1. Doses de sédation-analgésie et évolution dans le temps.....	50
2. Concordance entre les variations de sédation et scores cliniques hors normes	51
IV. Déterminants susceptibles d'influencer de l'état de sédation-analgésie du nouveau-né	53
V. Conséquences de l'état de sédation-analgésie du nouveau-né	55
DISCUSSION	60
I. Principaux résultats.....	60
II. Faiblesses et forces de l'étude.....	61
III. Caractéristiques des patients mis en hypothermie thérapeutique en Alsace	62
IV. La sédation-analgésie.....	66
V. Confort et bien-être du nouveau-né en HT	69
VI. Expérience acquise des années	71
VII. Variations de doses.....	71

VIII. Déterminants de l'état de sédation-analgésie	73
IX. Conséquences imputables à l'état de sédation.	76
X. Perspectives.....	77
CONCLUSIONS.....	81
ANNEXES.....	84
BIBLIOGRAPHIE	95

TABLES DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1: Schématisation du métabolisme énergétique cérébrale (PCr/PI) lors d'une hypoxie-ischémie selon Nedelcu en 2000 (5)</i>	<i>22</i>
<i>Figure 2: Classification de Sarnat</i>	<i>24</i>
<i>Figure 3: Score de Thompson</i>	<i>24</i>
<i>Figure 4: Schématisation du métabolisme énergétique cérébrale (PCr/PI) lors d'une hypoxie-ischémie selon Nedelcu en 2000 (modifié pour l'HT) (5).....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 5 : Principales phases de l'EAI selon Saliba et Debillon (4).....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 6 : Échelle DAN (Douleur aigüe du nouveau-né). Source Pédiadol (66).....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 7 : Échelle EDIN (Douleur et inconfort du nouveau-né). Source : Pédiadol (67)</i>	<i>30</i>
<i>Figure 8 : Echelle COMFORT-Behaviour. Source : SFAP(68).....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 9 : Diagramme de flux</i>	<i>44</i>
<i>Figure 10 : Réalisation des scores cliniques en pourcentage de l'effectif selon les jours de traitement.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 11 : Valeurs médianes, minimum et maximum des scores COMFORT-B selon les jours de prises en charge.</i>	<i>49</i>
<i>Figure 12: Répartition en pourcentages des nouveau-nés selon les groupes d'état de sédation-analgésie. (ES : excès de sédation, NS : normo-sédation, DS : défaut de sédation, VS : variabilité de sédation.)</i>	<i>50</i>
<i>Figure 13 : Gestion de la sédation-analgésie en pourcentage de nouveau-nés concernés par les variations de doses</i>	<i>52</i>
<i>Figure 14 : Justifications des augmentations de sédation-analgésie en pourcentage.....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 15 : Justifications de diminution de sédation-analgésie en pourcentage.....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 1 : Les principales études randomisées et contrôlées sur l'HT et le risque de décès ou handicap à 18 mois.....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 2 : Nombres de réalisation des scores COMFORT-B sur 24h.....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 3 : Nombres de réalisations des scores sur les 4 jours étudiés</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 4 : Doses de sédation-analgésie en µg/kg/h.</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 5 : Évaluation des doses et et comparaison avant 2015/ après 2015</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 6 : Déterminants susceptibles d'influencer l'état de sédation-analgésie (Valeurs de p en analyses uni variées).....</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 7 : Conséquences de l'état de sédation-analgésie (Valeurs de p pour les analyses uni variées).....</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 8 : Distribution des déterminants significatifs (ou à tendance) selon les groupes de niveau de sédation A. sur les 4 jours, B. sur les 3 jours, C. à J4, D. à J1, E. à J2, F. à J3.....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 9 : Distribution des conséquences significatives (ou à tendance) selon les groupes de niveau de sédation A. sur les 4 jours, B. sur les 3 jours, C. à J4, D. à J1, E. à J2, F. à J3.....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 10 : Variables qualitatives des nouveau-nés mis en HT</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 11 : Variables quantitatives des nouveau - nés mis en HT.....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 12 : Variables quantitatives temporelles des nouveau-nés mis en HT.</i>	<i>94</i>

LISTES DES ABBREVIATIONS

AAE: Acides Amines Excitateurs

aEEG : électroencéphalogramme à amplitude intégrée

ALPS1: Astrid Lindgren Children's Hospital Pain Scale

COMFORT-B: Comfort Behaviour (Scale)

DAN : (Échelle de) Douleur Aigue du Nouveau-né

DS : Défaut de Sédation

EAI : Encéphalopathie Anoxo-Ischémique

EEG : Électroencéphalogramme

EDIN : (Échelle de) Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né

ES : Excès de Sédation

FC : Fréquence Cardiaque

GHRMSA : Groupe Hospitalier de la Région Mulhouse et Sud Alsace

IMOC : Infirmité Motrice d'Origine Cérébrale

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

HT: Hypothermie Thérapeutique

LyTONEPAL: Long Term Outcome of Neonatal EncePhALopathy

NICHHD: National Institute of Child Health and Human Development (Neonatal Research Network)

NST : Nombre de Sujets à Traiter

NS: Normo-sédation

N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale

MARBLE: Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy

SFN : Société Française de Néonatalogie

SFMP : Société Française de Médecine Périnatale

TOBY: Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial

VS : Variabilité de Sédation

INTRODUCTION

I. L'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né

L'encéphalopathie anoxo-ischémique (EAI) est définie par une atteinte ischémique cérébrale du nouveau-né, principalement au niveau de la région cortico-sous-corticale et/ou des noyaux gris centraux, due à une asphyxie périnatale. L'asphyxie fœtale correspond à une altération sévère des échanges gazeux utéro-placentaires conduisant à une hypoxémie fœtale. L'EAI est un phénomène étudié et bien connu sur le plan clinique et moléculaire. Les observations expérimentales et cliniques ont démontré que l'EAI n'était pas un évènement unique mais un processus en évolution. L'EAI est responsable de lésions cérébrales pouvant survenir en deux phases : une mort neuronale précoce survenant à la phase aiguë, directement liée à l'accident asphyxique ou ischémique par carence énergétique puis une mort cellulaire retardée survenant à la phase de récupération, liée à la mise en route, au décours du stress anoxique, de cascades métaboliques délétères (1,2).

Au niveau cellulaire, la baisse du débit sanguin cérébral concomitante de l'accident hypoxique initial entraîne une « *défaillance énergétique primaire* » avec une glycolyse anaérobie avec production d'acide lactique, une diminution de la perméabilité membranaire et une activation des processus de mort cellulaire avec une déplétion rapide des métabolites énergétiques cellulaires, responsable d'une dépolarisation cellulaire, avec comme conséquences un œdème cellulaire cytotoxique, une accumulation de calcium intracellulaire, une accumulation extracellulaire d'acides aminés excitateurs (AAE). La mort cellulaire initiale est de type nécrotique en cas d'accident hypoxi-ischémique sévère ou de type apoptotique en cas d'accident moins sévère ou plus prolongé, et est fonction de la concentration intracellulaire de calcium. La restauration du débit sanguin cérébral induit la seconde phase suite à la reperfusion avec deux périodes : une « *période latente* » et une « *période de défaillance énergétique secondaire* ». La phase de latence est caractérisée par le rétablissement du métabolisme oxydatif avec une normalisation du pH intracellulaire, une diminution de l'œdème cellulaire cytotoxique

et du taux d'AAE ainsi qu'une restauration de la réserve énergétique sur une période de 30 à 60 minutes. La phase de défaillance énergétique secondaire fait suite à la phase latente et peut survenir 6 à 15 heures après la reperfusion. Sur le plan cellulaire, elle est marquée par une défaillance du métabolisme oxydatif mitochondrial semblable à la phase de défaillance énergétique primaire. Elle est caractérisée par un relargage massif de glutamate activant les récepteurs AMPA, NMDA, aboutissant à une accumulation d'AAE, un œdème cellulaire cytotoxique secondaire et la production de radicaux libres. Cette phase peut durer plusieurs jours et aboutir à une mort cellulaire retardée (3,4).

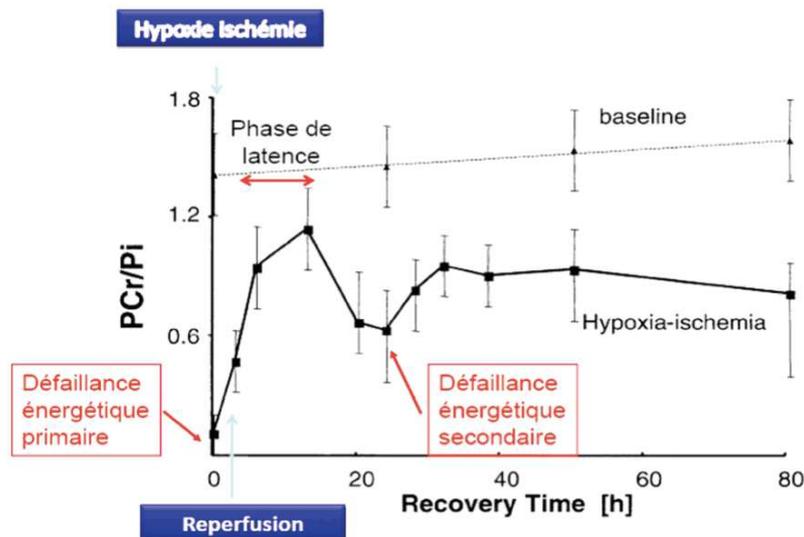


Figure 1: Schématisation du métabolisme énergétique cérébrale (PCr/Pi) lors d'une hypoxie-ischémie selon Nedelcu en 2000 (5)

Les signes cliniques de l'EAI reflètent la mise en place retardée d'une cascade moléculaire déclenchée par l'asphyxie initiale. Elle se traduit sur le plan biologique par une acidose métabolique au cordon inférieur à 7 et un déficit de base supérieur ou égal à 12mmol/L (6).

L'EAI est une affection néonatale rare, dont l'incidence varie de 1 à 8 pour 1000 naissances vivantes dans le monde mais concerne 1 à 4 naissances pour 1000, soit 5 à 20 000 nouveau-nés par an en Europe (7–9). En France, la prévalence de l'EAI modérée ou grave pour 1 000 naissances vivantes était estimée à 0,86 (IC 95%: 0,61 à 1,10) en 2000 (10) et ce taux d'incidence avait déjà considérablement diminué sur les vingt dernières années (11).

L'étude LyTONEPAL– Long Term Outcome of Neonatal EncePhALopathy – est une cohorte nationale prospective observationnelle française menée de 2015 à 2017. L'originalité de cette étude est de détailler les caractéristiques maternelles et les facteurs cliniques et biologiques prédictifs d'évolution défavorable à 3 ans par le biais de nouvelles méthodes d'investigation cérébrale (IRM de diffusion, EEG d'amplitude, « nouveaux » bio marqueurs étudiés sur fonds de tube), chez les nouveau-nés à terme, ou proche du terme, atteint d'encéphalopathie anoxo-ischémique (12).

L'EAI fait l'objet d'une classification de sévérité ayant une valeur pronostique se basant sur des variables cliniques, biologiques, et électro physiopathologiques. La sévérité clinique est définie par la classification de Sarnat qui se décline en trois stades, de l'EAI mineure à sévère (13). Le risque d'invalidité et d'altération du développement cognitif est corrélé à la gravité de l'EAI (14). La clinique conserve une place essentielle dans l'appréciation du pronostic neurologique des enfants nés dans un contexte d'asphyxie. La gravité initiale de l'EAI a un impact pronostic majeur. La classification clinique de Sarnat est unanimement adoptée (*Figure 2*).

- Stade I ou EAI légère : troubles du tonus et hyperexcitabilité résolutifs en moins de 48 heures ; ce grade est de très bon pronostic, avec presque 100% de survie sans séquelles. Le devenir à long terme est comparable à une population sans antécédent périnatal (15)
- Stade II ou EAI modérée : troubles du tonus et de la conscience, altération des réflexes, mouvements anormaux (boxe, pédalage, mâchonnements) ; convulsions fréquentes. Celui-ci est associé à un mauvais pronostic (décès ou séquelles) dans 40 à 60% des cas (16).
- Stade III ou EAI sévère : état comateux, aréactivité, absence de réflexes du tronc et, à l'extrême, signes de décérébration ou de décortication (flacidité, trémulation ou trépidations, gasps incessants) ; des convulsions sont possibles. Ce dernier grade peut conduire au décès ou, dans les rares cas de survie, à des séquelles majeures.

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

Figure 2: Classification de Sarnat

Thompson et al. ont également établi un score clinique (Figure 3), qui, sans dispenser des explorations complémentaires, permet de repérer précocement les enfants ayant un pronostic péjoratif (17,18).

	SIGNE	0	1	2	3
1	Tonus	Normal	Hypertonie	Hypotonie	Flacide
2	Niveau de conscience	Normal	Hyperalerte	Léthargie	Coma
3	Convulsions	Aucun	<3 par jour	>2 par jour	
4	Posture	Normale	Pédalage, poings crispés	Flexion distale++	Décérébration
5	Moro	Normal	Partiel	Absent	
6	Grasping	Normal	Pauvre	Absent	
7	Succion	Normale	Pauvre	Absente	
8	Respiration	Normale	Polypnée	Apnées brèves	Apnée (intubation)
9	Fontanelle	Normale	Pleine (non tendue)	Tendue	

Figure 3: Score de Thompson

A la fin des années 2010, malgré l'identification de plusieurs facteurs prédictifs (fièvre maternelle, hémorragie maternelle, rupture utérine, convulsions maternelles, augmentation d'ocytocine, position fœtale occipito-postérieure persistante, rupture ou procidence du cordon, inhalation de méconium, accouchement extra-hospitalier, césarienne en urgence, anomalies de l'électrocardiogramme (19,20), le pronostic reste péjoratif avec 15 à 20% de décès et 50 à 75% de séquelles chez les survivants (10). Son taux d'évolution défavorable à 3 ans est de 47 %, allant du décès à l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) ou paralysie d'origine cérébrale (21,22). La paralysie cérébrale correspond à des troubles permanents du développement du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activité, causés par des atteintes non progressives survenues lors du développement du cerveau chez le fœtus ou le nouveau-né, au niveau du motoneurone supérieur. Elle peut s'accompagner de troubles sensoriels, perceptifs, cognitifs, de la communication et du comportement, d'une épilepsie et de problèmes musculo-squelettiques secondaires (23). Cependant, il convient de plus en plus que des déficits cognitifs peuvent être importants même en l'absence de paralysie cérébrale (24). A un moindre degré, d'autres séquelles neuro-comportementales isolées concernent ces nouveau-nés, principalement en cas d'encéphalopathie modérée (16) : 30 % à 50 % des enfants présentent des déficits cognitifs, particulièrement des troubles de lecture, d'orthographe et d'arithmétique (25), 10 à 12% développent une épilepsie post-néonatale(26–28) , 9% une perte auditive ou une surdité de perception par atteinte du tronc cérébral (29) et 26% une déficience visuelle ou une cécité (30).

I. L'hypothermie thérapeutique

Face à la forte morbi-mortalité de cette pathologie (31), dont la prise en charge consiste jusqu'à la fin du XXème siècle, à la mise en œuvre de thérapeutiques utilisées à des fins uniquement symptomatiques, des études cliniques initialement menées sur l'animal (32–34) puis sur l'humain (35) ont permis de démontrer l'intérêt d'une nouvelle technique de soins, spécifique de l'EAI, appelée l'hypothermie thérapeutique (HT). Cette stratégie thérapeutique, depuis longtemps explorée (36),

appliquée dans l'arrêt cardiaque de l'adulte (37) et les traumatismes crâniens sévères notamment de l'enfant (38), s'appuie sur la physiopathologie de formation des lésions cérébrales consécutives à une hypoxie ou anoxo-ischémie résultant d'un processus en deux temps : une mort neuronale précoce puis une cascade d'événements métaboliques entraînant une mort cellulaire retardée (Figure 4 et 5).

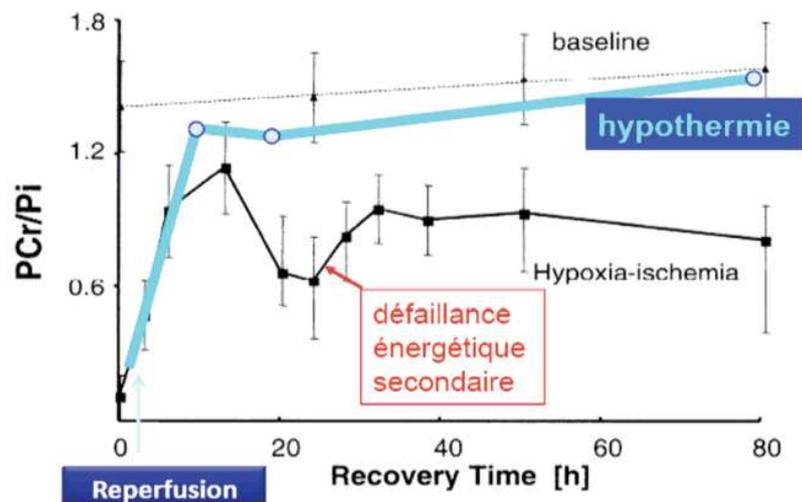


Figure 4: Schématisation du métabolisme énergétique cérébrale (PCr/PI) lors d'une hypoxie-ischémie selon Nedelcu en 2000 (modifié pour l'HT) (5)

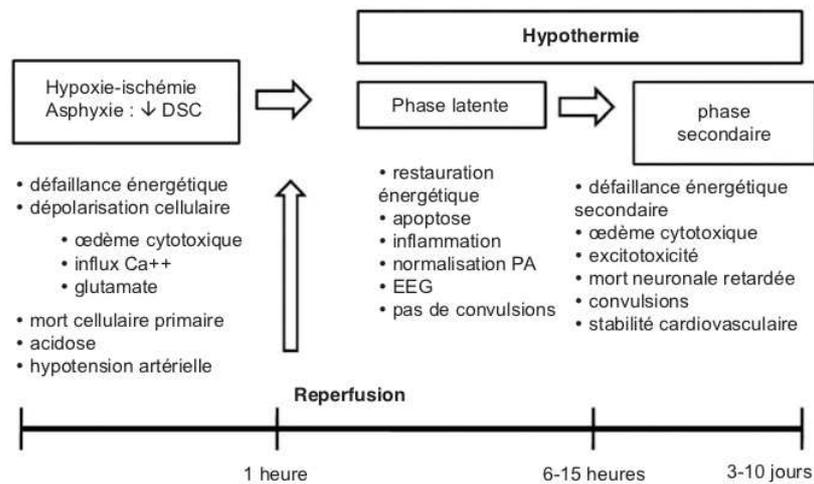


Figure 5 : Principales phases de l'EAI selon Saliba et Debillon (4)

En effet, le protocole d'HT, en diminuant et en maintenant pendant 72h la température corporelle globale du nouveau-né à $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ de manière contrôlée, permet la réduction du métabolisme énergétique cérébrale lors de la phase aiguë. En réduisant le métabolisme cellulaire et donc, la demande énergétique, l'HT appliquée précocement lors d'une EAI pourrait limiter la formation

de radicaux libres induisant une diminution de la peroxydation lipidique, et ainsi réduire quantitativement la mort neuronale retardée. Néanmoins, le mécanisme de protection de l'hypothermie thérapeutique est multifactoriel. Les effets bénéfiques de l'HT incluent également l'amélioration de l'apoptose et une diminution de la perte de phosphates à haute énergie, de la consommation d'oxygène, de la libération de monoxyde d'azote, de glutamate, de radicaux libres et de neurotransmetteurs d'acides aminés excitateurs, de même que l'induction des gènes qui réduisent l'apoptose neuronale apparaissant lors de la phase de reperfusion (39–42), dont la sévérité est fortement corrélée au devenir neurologique à 1 et 4 ans (43).

Les premières études cliniques de l'HT permettent de montrer l'absence d'effets indésirables graves (35), et de préciser les conditions de réalisation (34,44). Par la suite, plusieurs études randomisées, contrôlées permettent d'attester l'effet neuroprotecteur (45–54) (*Tableau 1*). L'étude Cochrane publiée en 2013, méta-analyse de 11 essais englobant 1 505 nouveau-nés (39) incluant huit études qui prévoyaient un suivi d'au moins 18 mois, rapporte l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie, avec une réduction du risque combiné de décès et de séquelles neurosensorielles graves à 18 mois de 25% (RR 0,76; 95 % IC 0,65 à 0,89), de la mortalité seule de 26% (RR 0,74; 95 % IC 0,58 à 0,94) et du handicap neurodéveloppemental chez les survivants de 32% (RR 0,68; 95 % IC 0,51 à 0,92).

Tableau 1 : Les principales études randomisées et contrôlées sur l'HT et le risque de décès ou handicap à 18 mois

ESSAIS	ANNEE DE PUBLICATION	NOMBRES DE CAS	RISQUE RELATIF RR, IC 95%
EICHER(45)	Janvier 2005	65 cas	0,62, 95%IC 0,41-0,92
GLUCKMAN(46)	Février 2005	234 cas	0,61, 95%IC 0,34-1,09
TOBY(48)	Avril 2008	236 cas	0,70, 95%IC 1,15- 2,22
ZHOU(51)	Septembre 2010	194 cas	0,47, 95%IC 0,26-0,84
NEO.NEURO NETWORK (50)	Octobre 2010		0,21, 95%IC, 0,09-0,54
JACOBS(52)	Aout 2011	221 cas	0,77, 95% IC, 0,62-0,98
COOLCAP STUDY(53)	Février 2012	218 cas	0,82, 95%IC 0,66-1,02
NICHD(54)	Octobre 2016	208 cas	0,73, 95%IC 0,56-0,95

L'HT est devenue la norme du traitement de l'EAI. Le nombre de sujets à traiter (NST) pour prévenir un décès ou une invalidité est de 7, ce qui est nettement inférieur au NST des adultes

recevant des statines pour prévenir les maladies cardiovasculaires (NST = 72) ou à celui des nouveau-nés recevant du surfactant pour prévenir les complications respiratoires (NST = 25). Ainsi l'HT pour une EAI modérée ou grave s'avère une thérapie très robuste (55).

La pratique de l'HT a été généralisée sur le territoire national depuis 2010, suites aux recommandations de la Société Française de Néonatalogie (SFN) (56), à tous les nouveau-nés de plus de 36 semaines d'aménorrhée atteints d'EAI, dans le but d'améliorer leur pronostic à 18 mois. Les indications ainsi que la prise en charge spécifique et symptomatique y sont précisées (4).

II. L'inconfort et la douleur dans l'hypothermie thérapeutique

En plus du rétablissement de l'asphyxie et de la gestion clinique apporté au nouveau né, l'hypothermie est reconnue comme un stress physiologique en soi (57), entraînant une augmentation du cortisol sanguin chez l'animal (58). Une étude menée par Hoffman (59) a évalué la douleur lors du protocole d'HT, par algésimètre à conductance cutanée et a montré la présence de stress et de douleur lors des différentes périodes de mise et de levée de l'HT.

L'attention portée à la douleur du nouveau-né, de son appréhension à sa résolution, fait désormais partie intégrante de la prise en charge en néonatalogie et notamment dans le protocole de l'HT. Depuis les travaux d'Anand qui ont permis d'établir la capacité des nouveau-nés à ressentir la douleur dès les premiers instants de vie (60,61), cette notion de nociception est bien ancrée dans l'esprit des professionnels de périnatalité. Les outils d'évaluation de la douleur de l'enfant comportent des échelles d'hétéro-évaluation comportementales et des échelles d'évaluation composites, associant des paramètres physiologiques et comportementaux. Une quarantaine d'échelles validées existent mais il n'y a aucun consensus actuel sur la meilleure méthode pour mesurer la douleur du nouveau-né. Chez le nouveau-né, il existe des outils techniques validés, permettant par l'établissement de scores basés sur des réponses comportementales et physiologiques, d'évaluer le niveau de douleur touchant le

patient silencieux et de manière reproductible. Les scores DAN (62), EDIN (63), CONFORT (64,65) existent notamment depuis longtemps et sont notamment validés dans la pratique quotidienne dans les services de néonatalogie en Alsace.

L'échelle DAN (*Figure 6*) correspond à la grille française mise au point par Carbajal et al. (62) permettant de mesurer la douleur aigüe à différents temps (avant/pendant/après) d'un geste invasif chez un nouveau-né prématuré ou à terme jusqu'à 3 mois. Cette échelle comporte 3 items comportementaux : réponses faciales cotées de 0 à 4, mouvements des membres cotés de 0 à 3 et l'expression vocale cotée de 0 à 3. Le score peut donc varier de 0 à 10.

JOUR, HEURE	Avant le soin	Pendant le soin	Après le soin
REPONSES FACIALES			
0 : calme 1 : Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : contraction des paupières, froncement des sourcils ou accentuation des sillons naso-labiaux : 2 : - légers, intermittents avec retour au calme 3 : - modérés 4 : - très marqués, permanents			
MOUVEMENTS DES MEMBRES			
0 : calmes ou mouvements doux Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raidés et surélevés, agitation des bras, réaction de retrait : 1 : - légers, intermittents avec retour au calme 2 : -modérés 3 : - très marqués, permanents			
EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR			
0 : absence de plainte 1 : gémit brièvement. Pour l'enfant intubé : semble inquiet 2 : cris intermittents. Pour l'enfant intubé : mimique de cris intermittents 3 : cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé : mimique de cris constants			

Figure 6 : Échelle DAN (Douleur aigüe du nouveau-né). Source Pédiadol (66)

La grille d'évaluation EDIN (*Figure 7*) (63) permet l'évaluation de la douleur prolongée chez le nouveau-né prématuré ou à terme jusqu'à 6 à 9 mois. Elle est cotée de 0 à 15. Elle évalue un comportement global, de douleur et/ou d'inconfort et/ou de stress et n'est pas uniquement le reflet de stimulations nociceptives désagréables. Elle donne un seuil de traitement à 5/15. La grille est remplie après une observation continue ou discontinue prolongée de plusieurs heures.

Score de 0 à 15, seuil de traitement 5

		Date									
		Heure									
VISAGE	0 Visage détendu 1 Grimaces passagères : froncement des sourcils / lèvres pincées / plissement du menton / tremblement du menton 2 Grimaces fréquentes, marquées ou prolongées 3 Crispation permanente ou visage prostré, figé ou visage violacé										
CORPS	0 Détendu 1 Agitation transitoire, assez souvent calme 2 Agitation fréquente mais retour au calme possible 3 Agitation permanente, crispation des extrémités, raideur des membres ou motricité très pauvre et limitée, avec corps figé										
SOMMEIL	0 S'endort facilement, sommeil prolongé, calme 1 S'endort difficilement 2 Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité 3 Pas de sommeil										
RELATION	0 Sourire aux anges, sourire-réponse, attentif à l'écoute 1 Appréhension passagère au moment du contact 2 Contact difficile, cri à la moindre stimulation 3 Refuse le contact, aucune relation possible. Hurlement ou gémissement sans la moindre stimulation										
RÉCONFORT	0 N'a pas besoin de réconfort 1 Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion 2 Se calme difficilement 3 Inconsolable. Succion désespérée										
		SCORE TOTAL									
OBSERVATIONS											

Figure 7 : Échelle EDIN (Douleur et inconfort du nouveau-né). Source : Pédiadol (67)

Enfin, l'échelle COMFORT-B (COMFORT-Behaviour) (64,65) (Figure 8) correspond à l'échelle COMFORT sans les items physiologiques (PA, FC...) et permet de coter la douleur en réanimation, chez l'enfant non communiquant, donc intubé et ventilé.



ÉCHELLE COMFORT BEHAVIOR (COMPORTEMENTALE)

Elaborée et validée pour mesurer la « détresse » et la douleur (post-opératoire ou non), et la sédation chez l'enfant en réanimation (ventilé et sédaté), de la naissance à l'adolescence excès de sédation : 6 à 10, score normal entre 11 et 17, douleur ou inconfort possibles : 17 à 22, douleur certaine : 23 à 30

		DATE						
		HEURE						
ITEM	PROPOSITIONS	SCORE						
EVEIL	1 Calme 2 Légèrement anxieux 3 Anxieux 4 Très anxieux 5 Paniqué							
CALME OU AGITATION	1 Calme 2 Légèrement anxieux 3 Anxieux 4 Très anxieux 5 Paniqué							
VENTILATION	1 Pas de ventilation spontanée, pas de toux 2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur 3 Lutte contre le respirateur ou tousses occasionnellement 4 Lutte activement contre le respirateur ou tousses régulièrement 5 S'oppose au respirateur, tousses ou suffoque							
MOUVEMENTS	1 Absence de mouvement 2 Mouvements légers, occasionnels 3 Mouvements légers, fréquents 4 Mouvements énergiques, uniquement aux extrémités 5 Mouvements énergiques incluant le torse et la tête							
TONUS MUSCULAIRE soulever, fléchir et étendre un membre pour l'évaluer	1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire 2 Tonus musculaire diminué 3 Tonus musculaire normal 4 Tonus musculaire augmenté avec flexion des doigts et des orteils 5 Rigidité musculaire extrême avec flexion des doigts et des orteils							
TENSION DU VISAGE	1 Muscles du visage totalement décontractés 2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible 3 Contracture évidente de quelques muscles du visage 4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage 5 Muscles du visage contracturés et grimaçants							
Score total								

Figure 8 : Échelle COMFORT-Behaviour. Source : SFAP(68)

Elle est cotée par 6 items : l'éveil, l'état de calme ou d'agitation, l'adaptation du patient au respirateur, les mouvements, le tonus musculaire et la tension du visage. Chaque item est coté de 1 à 5

correspondant à une intensité croissante des symptômes. Le score est compris entre 6 et 30. L'enfant est considéré comme confortable avec un score de 11 à 17. En dessous de 11, l'enfant est trop sédaté. De 18 à 23 la douleur est possible. Au-delà de 23 l'enfant présente une douleur.

L'abolition de la douleur est primordiale puisque l'on sait que l'expérience de la douleur dès le plus jeune âge n'est pas sans conséquence sur le développement moteur, cognitif mais aussi psychologique (69). Des études chez l'homme et chez l'animal ont montré qu'une exposition à une douleur non atténuée, récurrente, au début de la vie, avait des conséquences immédiates et durables sur le développement cérébral (70), entraînant un déficit cognitif (71), une déficience de la motricité (72), une modification de la perception de la douleur vers l'hypersensibilité par le biais d'une mémoire de la douleur (73,74), et ce depuis les premiers instants de vie (75).

III. La sédation-analgésie du nouveau-né

S'il est admis que l'enfant intubé-ventilé nécessite une sédation-analgésie par l'association d'une benzodiazépine (midazolam) à visée sédatrice et d'un opioïde (morphine, fentanyl, kétamine,...) à visée antalgique conformément aux recommandations de bonnes pratiques (76), bien que les conduites ne soient pas uniformisées en Europe (77), l'utilisation de la sédation-analgésie dans l'application du protocole d'HT semble aussi nécessaire.

Or, l'usage de la sédation-analgésie sur un cerveau en développement a récemment suscité un débat, notamment sur l'effet neurotoxique des analgésiques, sédatifs et autres anesthésiques (78). L'arrêt précoce de l'essai sur la douleur procédurale chez les prématurés en raison des effets indésirables de la morphine, spécifiquement des dépressions respiratoires, a suscité de nouvelles inquiétudes quant à la sédation par opioïdes chez les nouveau-nés (79).

De plus, l'usage de la sédation-analgésie peut spécifiquement dans le protocole d'HT s'avérer délétère. Plusieurs études pharmacologiques montrent que les concentrations plasmatiques de ces

thérapeutiques peuvent varier (80–82). La clairance de morphine est diminuée en cas d'HT (83,84), avec le risque d'atteindre une concentration morphinique plus élevée en cas d'HT entre 24 et 72 heures avec la possibilité de dépasser un seuil toxique si l'administration de la morphine est supérieure à 10 µg/kg/heure (85). Concernant les benzodiazépines, les concentrations très variables mais surtout celles élevées seraient plus liées à la souffrance rénale et hépatique post-ischémique qu'à la mise sous HT (86,87), avec le risque d'atteindre également des doses toxiques (88).

Ainsi, la sédation-analgésie dans l'application du protocole d'HT n'a rien d'évident et son utilisation n'est pas codifiée. Des études menées sur l'animal montrent des résultats divergents. Chez les cochons, l'hypothermie modérée diminue la sévérité des lésions cérébrales uniquement si elle est associée à de l'halothane ou une anesthésie intraveineuse, en réduisant le stress lié au froid qui interférait avec la neuroprotection (33,89), tandis que l'hypothermie conduite sans sédation semble neuroprotective chez les moutons (90). L'équipe de Wassink soutient qu'il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander de manière systématique l'utilisation d'une sédation-analgésie (91). L'expérience adulte de l'hypothermie dans l'arrêt cardiaque requière des sédations pour une meilleure réalisation de cette technique et un meilleur maintien des températures cibles (92–94). Chez les nouveau-nés, l'équipe de Hu soutient qu'une HT adéquate ne peut pas être atteinte chez l'adulte ou l'enfant sans une sédation profonde et un relâchement musculaire afin de supprimer les frissons, mais les nouveau-nés ont une thermogénèse sans frissonnement due à la graisse brune et, par conséquent, la sédation et le relâchement musculaire ne devraient pas être nécessaires pour induire une hypothermie (95). Simbruner rapporte l'utilisation systématique d'une analgésie par morphine ou équivalent en fentanyl dans le but de réduire l'inconfort attribuable à l'encéphalopathie et contrer la réponse au stress induite par l'hypothermie, qui pourrait réduire l'efficacité de l'HT (50), tandis qu'Azzopardi choisit l'utilisation de l'analgésie par morphine ou chloral hydrate au cas par cas, seulement en cas de signe d'inconfort sans en décrire les modalités ou encore l'effectif (49).

Dans la plupart des autres essais, cette gestion est laissée au libre choix du clinicien et n'a pas été étudiée de manière spécifique (46).

Les conséquences de cette sédation-analgésie sont aussi controversées dans la littérature. Natarajan et coll. (96) rapportent que la sédation par opioïdes induit une plus longue durée de ventilation et d'hospitalisation, sans bénéfice sur la neuroprotection. En effet, la morbidité à 18 mois est plus fréquente chez les nouveau-nés ayant reçu un traitement anticonvulsivant avec une prédominance de 65 % chez ceux ayant reçu une sédation contre 58 % sans sédation tandis que la morbidité est moindre à 34 % chez ceux n'ayant eu aucune drogue anticonvulsivante ou sédative, sans qu'il n'y ait de lien retrouvé entre sévérité de l'EAI et la morbi-mortalité à 18 mois. Une étude récente de mai 2019, londonienne (97) regroupant des centres de niveau III du Royaume Uni et des USA, montre que plus de 80% des centres utilisent la morphine dans la sédation-analgésie et que les nouveau-nés recevant de la morphine ont plus d'hypotension (49% vs. 25%, $p = 0.02$) et une durée d'hospitalisation prolongée (12 jours vs. 9 jours, $p = 0.009$) par rapport à ceux n'en recevant pas. De plus, à long terme, la morphine n'améliore pas la neuroprotection avec un taux d'atteinte cérébrale à l'imagerie plus important et un devenir neurodéveloppemental plus médiocre à 2 ans. Bien que les données sur la posologie de la morphine n'aient été collectées que dans un sous-groupe de patients, il a été démontré qu'un grand nombre de nouveau-nés (59%) recevaient des doses relativement élevées ($> 10 \mu\text{g/kg/h}$) 24 heures après l'initiation de l'HT. La dose totale de morphine n'a pas été associée à une incidence plus élevée de lésion de la substance blanche (97–100).

IV. Problématique

Bien que rapportant les intérêts ou les limites à l'utilisation des sédatifs et antalgiques, ces études ne décrivent pas les modalités de la gestion de la sédation-analgésie dans l'hypothermie thérapeutique. Il n'existe pas de consensus sur la gestion de la sédation-analgésie, qu'il s'agisse de concentration, leur hausse ou diminution ou de durée d'utilisation.

A la lecture de la littérature, il nous a semblé important de nous poser la question de l'innocuité de la sédation-analgésie. Si on sait que le ressenti douloureux peut être néfaste pour le développement neuro cognitif, la sédation-analgésie ne semble pas être dépourvue d'effets secondaires.

Au sein des unités de réanimation néonatales en Alsace, le protocole utilisé du réseau de périnatalité « Naître en Alsace » préconise l'utilisation d'une sédation-analgésie dès le début de l'HT. *Informations complémentaires en ANNEXE 1 : Protocole régional de l'hypothermie thérapeutique.*

A l'introduction de ce protocole dans le service de réanimation néonatale à Strasbourg, il était recommandé d'assurer une sédation-analgésie par du midazolam à 100 µg/kg/h et du fentanyl à 1 µg/kg/h. En 2015, il a été ajouté au protocole une notion supplémentaire à la gestion de cette sédation-analgésie, celle de diminuer les posologies d'un tiers au bout de 6 à 12h et d'adapter les doses selon les grilles COMFORT-B qui est un score clinique utilisé quotidiennement dans les services de néonatalogie permettant une évaluation clinique du degré d'inconfort de l'enfant.

V. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est de décrire le niveau de confort et bien-être des nouveau-nés bénéficiant d'une HT et du protocole de sédation-analgésie actuel mis en place dans les services alsaciens de réanimation néonatale.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer 1) si les doses de sédation-analgésie utilisées ont évolué dans le temps avec l'expérience acquise de l'HT, 2) si les variations de sédation-analgésie étaient adaptées aux scores cliniques, 3) quels sont les déterminants susceptibles d'influencer l'état de sédation-analgésie, 4) quelles sont les conséquences possibles d'une inadéquation du niveau de sédation.

MATERIEL ET METHODES

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective de 2011 à 2018, bicentrique menée sur les deux centres hospitaliers de niveau III de la région Alsace : le centre hospitalier de Mulhouse appartenant au Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud Alsace et le centre hospitalier universitaire de Hautepierre à Strasbourg.

II. Population étudiée

La population étudiée a été identifiée à partir de la base de données propres au service et la base de données hospitalières grâce aux codages PMSI. Les codes suivants ont été retenus : hypothermie thérapeutique (HYPT), APGAR <5 (NEMA), convulsions néonatales (EMCONV), ischémie cérébrale néonatale (P910), baisse de l'activité cérébrale du nouveau-né (P914), coma du nouveau-né (P915), encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né (P916).

Nous avons identifié tous les nouveau-nés nés entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2018, qui avaient été traités par hypothermie thérapeutique pendant 72h au minimum, dès leur premier jour de vie, dans le service de réanimation néonatale du CHU de Strasbourg et du GHRMSA de Mulhouse. L'inclusion dans le protocole d'hypothermie thérapeutique est définie selon les recommandations de la SFN de 2009. Les critères cliniques et paracliniques se trouvent en ANNEXE 5.

Les critères d'exclusion étaient

- Le décès survenant pendant les premières 72h ou jusqu'à la sortie de l'hospitalisation quelle qu'en soit la cause,

- L'arrêt de l'HT avant 72h quelle qu'en soit la cause. Ce critère d'exclusion a été retenu car elle justifie une modification des thérapeutiques sédatives de façon indépendante de l'hypothermie, notamment dans le cadre de soins palliatifs,
- Le changement de centre de traitement dans les 3 jours de l'hypothermie thérapeutique hors de la région Alsace (perdus de vue),
- La poursuite plus de 6 jours de sédation-analgésie à la levée de l'hypothermie.

La sédation-analgésie d'intérêt a été celle qui est pratiquée dans le service depuis l'instauration du protocole, c'est-à-dire l'association d'un hypnotique représenté par le midazolam, appartenant à la famille des benzodiazépines et d'un opioïde représenté par le Fentanyl. Lorsqu'il était effectué un relais par Morphine, cette thérapeutique était considérée comme le traitement d'un syndrome de sevrage.

III. Données recueillies

A partir des dossiers médicaux et paramédicaux manuscrits de chaque enfant, les données recueillies ont été les suivantes :

- Date et heure de naissance,
- Genre,
- Terme en semaines d'aménorrhées,
- Poids de naissance en kg,
- Taille de naissance en cm,
- Périmètre crânien de naissance en cm,
- Type de l'accouchement : voie basse, voie basse instrumentale, césarienne sous rachianesthésie, césarienne sous anesthésie générale,
- Score d'APGAR à 1min, 3min, 5min, 10min,
- Lieu de la naissance, de la prise en charge, la nécessité d'un transfert médicalisé,
- Gestes et thérapeutiques en salle de réanimation : intubation oro-trachéale, massage cardiaque externe en salle de naissance, administration d'adrénaline, de surfactant,

- Bilans du cordon et à l'admission au lieu de prise en charge avec les valeurs numériques de pH, lactates, et du bases excès,
- Température à la prise en charge,
- Délai de mise en HT exprimé en « heures : minutes »,
- Contexte infectieux : classé en absence d'infection et d'antibiothérapie, suspicion d'infection foëto-maternelle infirmée, probable ou avérée, suspicion d'infection secondaire, infirmée ou prouvée,
- Atteinte neurologique caractérisée par
 - o Score de Sarnat : 1, 2 ou 3
 - o EEG : classé par la présence de crises, décrit comme « anormal » soit un tracé microvolté, discontinu, asymétrique ou présentant des pointes, décrit comme « très anormal » c'est-à-dire un tracé plat ou suppression-burst, ou décrit comme un tracé de neurosédation uniquement,
 - o 1^{ère} IRM : décrite comme normale ou présentant des lésions d'EAI centrales affectant les noyaux gris centraux ou la capsule interne, des lésions corticales ou les deux à la fois, ou encore des lésions non en lien avec l'EAI,
 - o Examen de sortie : classé comme normal ou anormal,
 - o Présence d'un traitement antiépileptique à la sortie de réanimation et/ou de l'hospitalisation,
- Présence d'autres thérapeutiques : transfusions, antiépileptiques, amines (Dopamine, Noradrénaline, Dobutamine, Corotrope),
- Présence d'un autre élément de douleur : cytotéatonécrose, BSS, hématome, céphalhématome, ...
- Défaillance d'organes
 - o Insuffisance rénale aigue, exprimée par le taux de créatinine

- Cytolyse hépatique : répartie en 4 groupes selon la normale (N) des ASAT (N=35UI/L) :
absence (1N), légère (1 à <3N), modérée 2 (3 à 10N), sévère 3 (>10N),

- Présence d'un syndrome de sevrage et la durée du traitement,
- Arrêt prématuré du midazolam et/ou du fentanyl,
- Nombre d'heures de poursuite de la sédation-analgésie après H72,
- Délai d'extubation en heures après H72,
- Délai de l'autonomie ventilatoire en heures après H72,
- Délai de l'autonomie alimentaire en jours,
- Délai de sortie de réanimation en jours de vie,
- Délai de sortie d'hospitalisation en jours de vie.

Sur des périodes de 24h sur les 3 jours règlementaires d'HT (J1, J2, J3) soit de H0 à H24, puis de H24 à H48, puis de H48 à H72, puis sur le jour dit « J4 » correspondant aux 24h suivantes de H72 de levée d'hypothermie, et aussi dans certains cas, aux heures de plus de 24h jusqu'à l'arrêt de la sédation-analgésie, sans dépasser les 6 jours de sédation-analgésie après la levée de l'hypothermie, ont été recueillis les données suivantes :

- Réalisation des scores DAN, EDIN, COMFORT-B,
- Valeur du score COMFORT-B maximum, minimum sur 24h,
- Nombre de scores COMFORT B < 11 et/ou > 17 sur 24h,
- Dose initiale, dose minimale, dose maximale, et dose cumulée en µg/kg/h de midazolam,
- Dose initiale, dose minimale, dose maximale, et dose cumulée en µg/kg/h de fentanyl,
- Présence de bolus de midazolam et de fentanyl, correspondant à l'augmentation 30 min avant les soins ou à un bolus horaire ou demi-horaire.
- Nombre de variations des doses de sédation-analgésie : augmentation ou diminution de midazolam ou fentanyl,
- Présence d'une justification de variations de doses selon l'hémodynamique, les scores cliniques, d'autres causes retrouvées (comme la pose d'un cathéter central, transfert à l'IRM...)

IV. Classification du bien-être

Pour répondre à la question du bien-être de l'enfant, les nouveau-nés ont été répartis en 4 groupes selon leurs scores COMFORT-B retrouvés sur 24h à J1, J2, J3 et J4.

Le nouveau-né appartenait :

- Au groupe « excès de sédation » (ES) soit le groupe considérant le nouveau-né en excès de sédation s'il présentait au moins une fois un score COMFORT-B strictement inférieur à 11 sur 24h.
- Au groupe « normo-sédaté » (NS) soit le groupe considérant le nouveau-né sans excès ni défaut de sédation s'il ne présentait que des scores compris entre 11 et 17 sur 24h.
- Au groupe « défaut de sédation » (DS) soit le groupe considérant le nouveau-né en défaut de sédation s'il présentait au moins une fois un score COMFORT-B strictement supérieur à 17 sur 24h.
- Au groupe « variations de sédation » (VS) soit le groupe considérant le nouveau-né dit « de scores variables » s'il présentait à la fois un score COMFORT-B strictement inférieur à 11 et strictement supérieur à 17 sur 24h.

Le nouveau-né pouvait changer de groupe d'un jour à l'autre. Ainsi, pour une représentation globale sur les 4 jours cumulés, les nouveau-nés ont été redistribués dans les 4 groupes selon leur répartition sur les 4 jours pris indépendamment et chaque nouveau-né appartient :

- Au groupe ES soit le groupe considérant le nouveau-né en excès de sédation s'il appartenait au moins 2 jours au groupe ES, et si les 2 autres jours étaient de distribution différente et n'appartenant pas au groupe DS.
- Au groupe NS soit le groupe considérant le nouveau-né sans excès ni défaut de sédation s'il appartenait au moins 2 jours au groupe NS, et si les 2 autres jours étaient de distribution différente (ex : ES et DS).

- Au groupe DS soit le groupe considérant le nouveau-né en défaut de sédation s'il appartenait au moins 2 jours au groupe DS, et si les 2 autres jours étaient de distribution différente et n'appartenant pas au groupe ES.
- Au groupe VS soit le groupe considérant le nouveau-né dit « de scores variables » s'il appartenait au moins 2 jours au groupe VS, ou chaque jour à un groupe différent (ES-NS-DS-VS) ou équitablement à deux groupes (ex : ES-ES-DS-DS).

Il a également été réalisé une étude sur le même schéma, avec une répartition des nouveau-nés selon les 4 groupes d'état de sédation, pour la période des 3 jours, de J1 à J3 soit H0 à H72, qui correspond strictement à la période où le nouveau-né est placé en HT du début à la fin.

V. Critères d'évaluation des objectifs de l'étude

Le critère d'évaluation principal était l'absence d'inconfort et l'absence d'excès de sédation-analgésie. L'inconfort est défini par un score EDIN >5 ou DAN >3 ou COMFORT-B > 17. L'excès de sédation-analgésie est défini par COMFORT-B < 11.

Les critères d'évaluation secondaire étaient de 1) comparer les doses cumulées de sédation-analgésie utilisées entre 2011 à 2014 et 2015 à 2018 compris, 2) d'analyser la concordance des variations de sédation-analgésie aux scores cliniques hors normes, 3) de définir les déterminants susceptibles d'influencer l'état de sédation-analgésie, 4) et les conséquences possibles d'une inadéquation du niveau de sédation.

VI. Éthique

Une demande d'analyse des données rétrospectives a été déposée auprès du comité d'éthique des Facultés de Médecine, d'Odontologie, de Pharmacie, des Écoles d'Infirmières, de Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Le consentement parental au partage des

données issues du dossier médical de l'enfant a été recueilli, au cours de l'hospitalisation de leur enfant. Le traitement des données respecte la loi « Informatique et Liberté » du 6 janvier 1978 : « Les données concernant l'enfant ne seront utilisées que pour son bien et pour coordonner ses soins et son suivi. Ces données seront recueillies sur une base donnée informatique sécurisée, après avoir été rendues anonymes. Elles pourront être utilisées dans le cadre de l'évaluation des stratégies de soins mises en place et de la politique de santé périnatale dans notre centre et notre région, et pour des études de recherche qui pourront être publiées dans des revues scientifiques. Ces travaux visent à améliorer les connaissances et les pratiques de soins et pourront ainsi bénéficier à d'autres enfants accueillis dans notre service. » (*Extrait de la charte du patient du service de Pédiatrie II de Haute-pierre*).

VII. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la moyenne, la médiane, la variance, le minimum, le maximum et les quantiles. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité.

Le caractère Gaussien des variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de Shapiro-Wilk et graphiquement. Pour la comparaison d'une variable quantitative entre les 4 groupes, l'analyse de la variance ou le test de Kruskal-Wallis a été utilisé, en fonction des hypothèses d'utilisation de chacun de ces tests. Enfin, pour le croisement entre 2 variables qualitatives, le test paramétrique du Chi² a été utilisé si les conditions d'application le permettaient. Si ce n'était pas le cas, le test exact de Fisher a été réalisé.

Les p-valeurs <0,05 étaient considérées comme significatives. Les p-valeurs <0,11 étaient considérées comme des tendances, sans pouvoir mettre en évidence de différences significatives. Les analyses

statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.5.0. avec l'aide de N. Tuzin, biostatisticien des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

RESULTATS

I. Population étudiée

1. Nombre de patients inclus et diagramme de flux

Nous avons inclus de la période du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2018 à Strasbourg et de la période du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018 à Mulhouse, un total de 110 patients.

Nous avons considéré tous les patients identifiés comme potentiellement éligibles à l'HT à partir des codages hospitaliers, durant cette période, soit un total de 500 patients : 124 patients ont été retrouvés en doublons ou plusieurs fois répétés dans la base de données, 241 patients n'ont pas été concernés par l'étude puisqu'ils n'ont pas été inclus dans le protocole d'HT, 25 patients n'ont pas été inclus dans l'étude car ils présentaient des critères d'exclusion. Parmi les exclus, 22 nouveau-nés sont décédés dans les premiers jours de vie. Un nouveau-né a été intubé-ventilé et sédaté pendant 20 jours en raison d'une pathologie pulmonaire sous-jacente. Deux enfants nés à Strasbourg ont finalement été pris en charge à Mulhouse. Au total, l'étude porte sur 110 patients soit 89 patients pris en charge au CHU de Strasbourg et 21 au CH de Mulhouse. Ces données sont présentées au sein du diagramme de flux (*Figure 9*).

2. Caractéristiques de la population

Ces résultats sont synthétisés en annexe : *Informations complémentaires en ANNEXE 2 : Caractéristiques de la population : Tableaux 10, 11 et 12.*

Les principaux résultats sont décrits ci-dessous.

Naissance

Le sex ratio des nouveau-nés ayant été traités par HT se rapprochait de 1 (Sex ratio = 0,96 soit 54/56). Ils étaient nés en moyenne à 39 SA et 4 jours, avec un poids de naissance moyen de $3,2 \pm 0,5$ kg. Il s'agit de nouveau-nés majoritairement nés par césarienne (35/110, 31,8%) ou d'un accouchement par

voie basse ayant nécessité des manœuvres instrumentales (35/110, 31,8%), nés dans un centre de niveau I à IIB pour 70,8% d'entre eux (78/110).

Réanimation en salle de naissance

L'intubation oro-trachéale est un geste très souvent réalisé (93/110, 84,5%). L'administration d'amines (adrénaline) dans les premières minutes de vie ne s'est fait que dans 14,6% des cas (16/110).

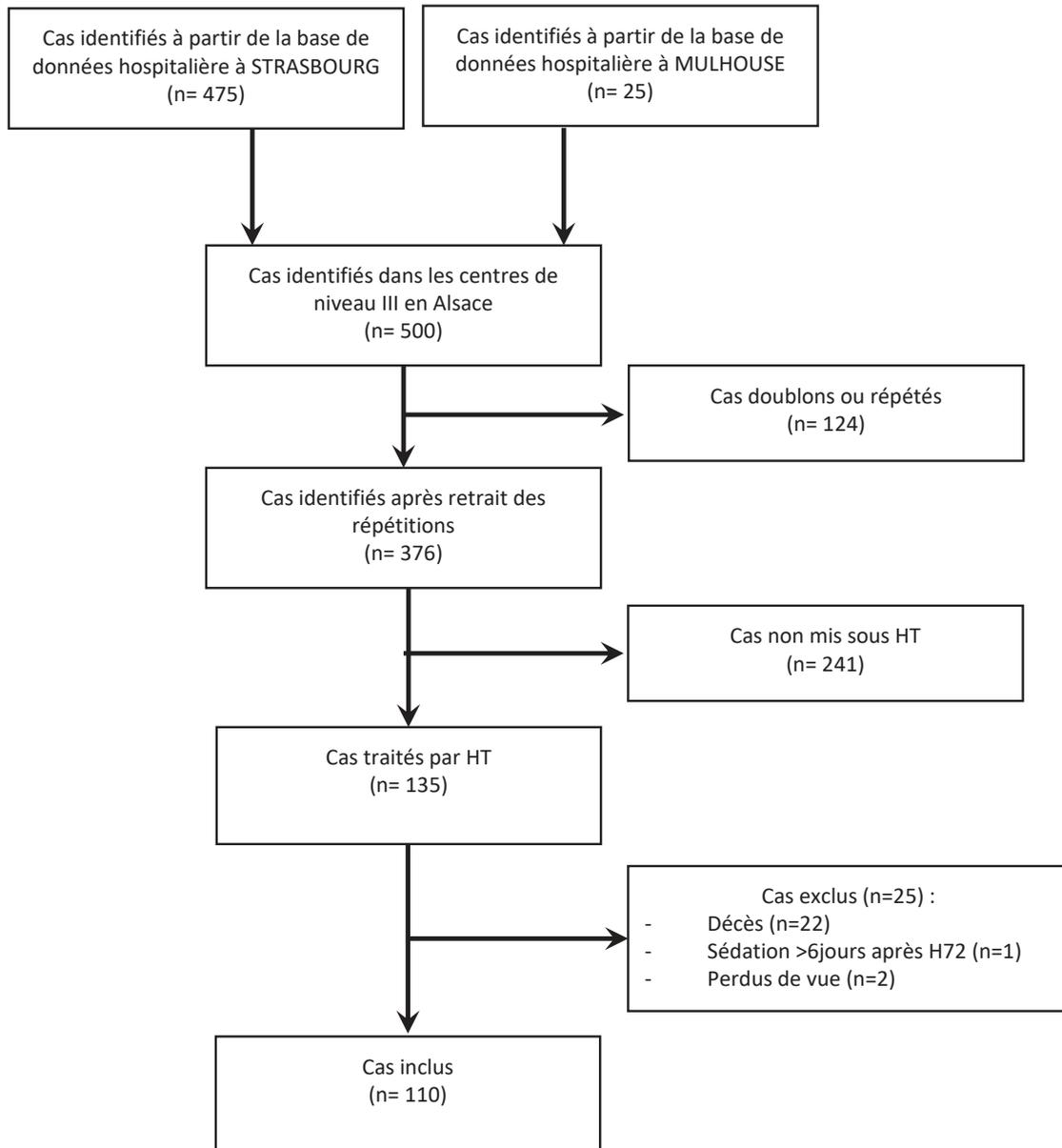


Figure 9 : Diagramme de flux

Lieu et délai de prise en charge

Sur la période d'étude, la majorité des nouveau-nés a été traitée dans le service de réanimation néonatale de Strasbourg (89/110, 80,9%), compte tenu de la prise en charge ayant débuté qu'en 2016 dans le service de réanimation néonatale de Mulhouse.

La majorité des patients (60/110, 85,5%) a été mise en HT entre 3 à 6 heures de vie. Il existait pour 14,6% (16/110) des nouveau-nés un délai de mise en HT supérieur au délai habituel préconisé de 6h de vie, allant jusqu'à un délai de 19h30 pour l'un d'entre eux (médiane 4h04, minimum 43min).

Contexte infectieux

Un total de 106 patients (96,3%) mis en HT ont reçus des antibiotiques, dont la majorité (42/110, 38,2%) était suspecte d'infection materno-fœtale, finalement infirmée.

Profil neurologique et sévérité de l'atteinte AI

A l'admission, 70% (77/110) des nouveau-nés ont été évalués cliniquement avec un score de Sarnat à 2 soit une EAI modérée et 22,7% (25/110) avaient un score de Sarnat à 3 soit une atteinte sévère. Sur le plan paraclinique, le premier EEG montrait pour la plupart (61/110, 55,5%) un tracé anormal (tracé microvolté, discontinu, asymétrique et/ ou montrant des pointes) et 17,3% (19/110) des nouveau-nés présentaient un EGG très anormal avec un tracé très altéré, de suppression-burst ou quasiment plat. Tandis que le tiers (39/110, 35,5%) présentait une imagerie normale entre J5 et J7, l'examen clinique neurologique à la sortie était anormal dans la moitié des cas (55/110, 50%). Un traitement antiépileptique prolongé jusqu'à la sortie de réanimation était nécessaire chez 22,7% (25/110) des patients et 72% (18/25 nouveaux nés) d'entre eux étaient toujours sous traitement antiépileptique au retour à domicile.

Douleur et syndrome de sevrage

Une causes de douleur (cytostéatonécrose, bosse séro-sanguine, céphalématome, hématome des membres, ...) a été identifiée chez 17,3% (19/110).

Un dixième des patients (11/110, 10%) a eu un syndrome de sevrage dont les scores de Finnegan indiquait l'introduction d'un traitement médicamenteux, allant de 1 à 20 jours (médiane 2 jours).

Défaillance d'organes

La majorité des nouveau-nés (42/110, 38,2%) présentait une insuffisance hépatique légère soit des transaminases élevés jusqu'à 3 fois de la normale. Presque autant de nouveau-nés présentaient une insuffisance hépatique sévère (18/110, 16,4%) soit des transaminases supérieures à 10 fois de la normale qu'une fonction hépatique normale (20/110, 18,2%). Sur le plan rénal, 41,8% (46/110) des nouveau-nés ont présenté un taux de créatinine supérieur à 90 $\mu\text{mol/L}$, avec des taux allant de 35,9 à 250 $\mu\text{mol/L}$ (médiane 85,8 $\mu\text{mol/L}$).

Gestion de la sédation-analgésie

Parmi les 110 nouveau-nés, 13 (11,8%) avaient eu un arrêt précoce, soit avant la levée de l'HT, du midazolam et 10 (9,1%) un arrêt précoce de fentanyl. La sédation analgésie s'était en moyenne poursuivie 18h38 (\pm 22h22) pour le midazolam et 21h45 (\pm 22h35) pour le fentanyl, avec un maximum de 132h soit 5jours et demi pour les deux drogues (médiane 13h30, minimum 0h00).

Ventilation

Les nouveau-nés étaient en moyenne extubés dans les 41h14 (\pm 30h30) qui suivaient le début de la levée de l'HT. L'autonomie respiratoire se faisait en moyenne à 61h04 (\pm 59h44) du début de la levée de l'HT soit une vingtaine d'heure plus tard après l'extubation.

Alimentation

L'autonomie alimentaire était obtenue en moyenne à 4,4 jours de vie (\pm 4,7jours).

Sortie de réanimation et retour à domicile

La sortie de réanimation était possible dans les 6,7 jours de vie (\pm 2,5) en moyenne avec un minimum de 4 jours de réanimation (médiane 6 jours, maximum 16 jours). Les nouveau-nés sortaient de l'hospitalisation en moyenne 15,2 jours (\pm 8,9 jours) après leur naissance, avec un minimum de une semaine et un maximum de 2 mois et 1 semaine (médiane 12 jours).

II. Évaluation du bien-être et du confort des nouveau-nés en HT

1. Réalisation des scores cliniques

Le bien-être de l'enfant a été recueilli grâce à 3 scores cliniques qui sont les échelles DAN, EDIN et COMFORT-B, comme le montre la *Figure 10*. Le score COMFORT-B a été le score le plus utilisé durant le protocole. Il a été effectué chez 100% des nouveau-nés à l'initiation du traitement et plus de 96% dans les jours suivants. Le score EDIN était réalisé dans 40% des cas à l'initiation du traitement et à 40,9% à la levée du traitement, en dessous de 20% les 2 autres jours. Le score DAN était réalisé dans moins de 15% des cas.

Le score COMFORT-B était majoritairement réalisé, et sur l'ensemble de la période analysée à 95,5%, au minimum 2 jours sur 4. Sa réalisation était pluriquotidienne de 0 à 6 fois sur 24h. Il a été réalisé majoritairement de 3 à 5 fois par jour sur chaque période de 24h étudiées (*Tableau 2*).

Les scores DAN et EDIN étaient le plus souvent non réalisés sur les 4 jours, respectivement à 78,2% et 39,1% (*Tableau 3*).

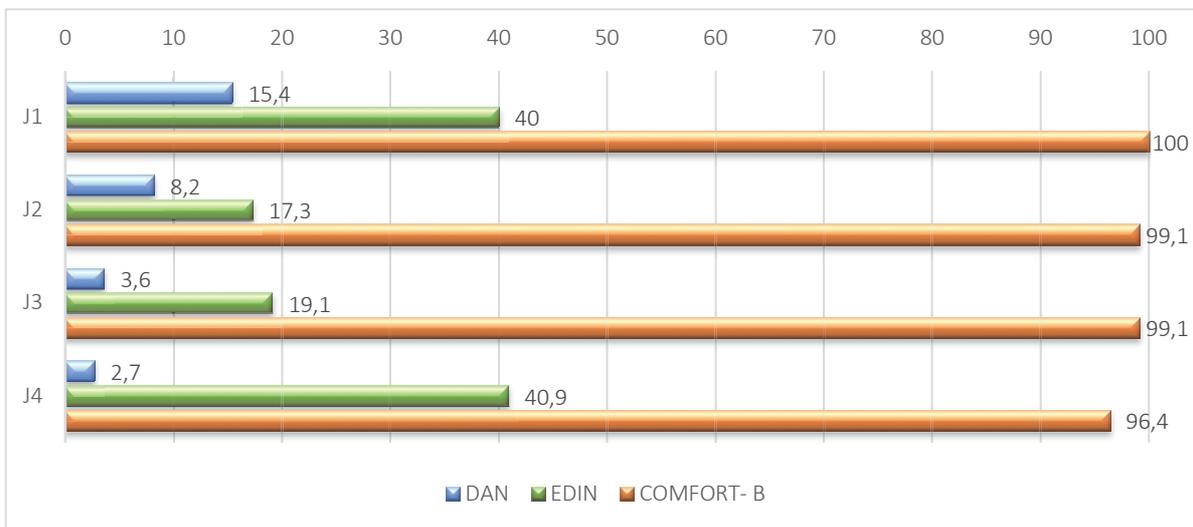


Figure 10 : Réalisation des scores cliniques en pourcentage de l'effectif selon les jours de traitement

Tableau 2 : Nombres de réalisation des scores COMFORT-B sur 24h

	J1		J2		J3		J4	
	Effectif (n=110)	%	Effectif (n=110)	%	Effectifs (n=110)	%	Effectifs (n=110)	%
Jamais	0	0	1	0,9	1	0,9	4	3,6
1 fois/24h	8	7,3	4	3,6	3	2,7	20	18,2
2 fois/24h	11	10	9	8,2	17	15,5	20	18,2
3 fois/24h	27	24,6	26	23,6	26	23,6	25	22,7
4 fois/24h	32	29,1	29	26,4	26	23,6	21	19,1
5 fois/24h	23	20,9	23	20,9	27	24,6	9	8,2
6 fois/24h	9	8,2	18	16,4	10	9,1	11	10

Tableau 3 : Nombres de réalisations des scores sur les 4 jours étudiés

	DAN		EDIN		COMFORT- B	
	Effectif (n=110)	%	Effectif (n=110)	%	Effectifs (n=110)	%
Jamais	86	78,2	43	39,1	0	0
1 jour/4	17	15,5	30	27,3	0	0
2 jours/4	5	4,5	20	18,2	1	0,9
3 jours/4	2	1,8	9	8,2	4	3,6
4 jours/4	0	0,0	8	7,3	105	95,5

2. Analyse du score COMFORT-B

Sur l'ensemble des 4 jours, le score COMFORT-B minimum moyen était toujours inférieur à 11, compris entre 10,2 ($\pm 2,1$) à J3 et 10,5 ($\pm 2,3$) à J2, soit un excès de sédation.

Le score de COMFORT-B maximum moyen était compris entre 12,8 ($\pm 2,4$) à J3 et 14,9 (± 4) à J1, soit dans les zones cibles du score COMFORT-B.

La *figure 11* représente les médianes de ces scores entre J1 et J4 ainsi que les valeurs minimales et maximales chaque jour.

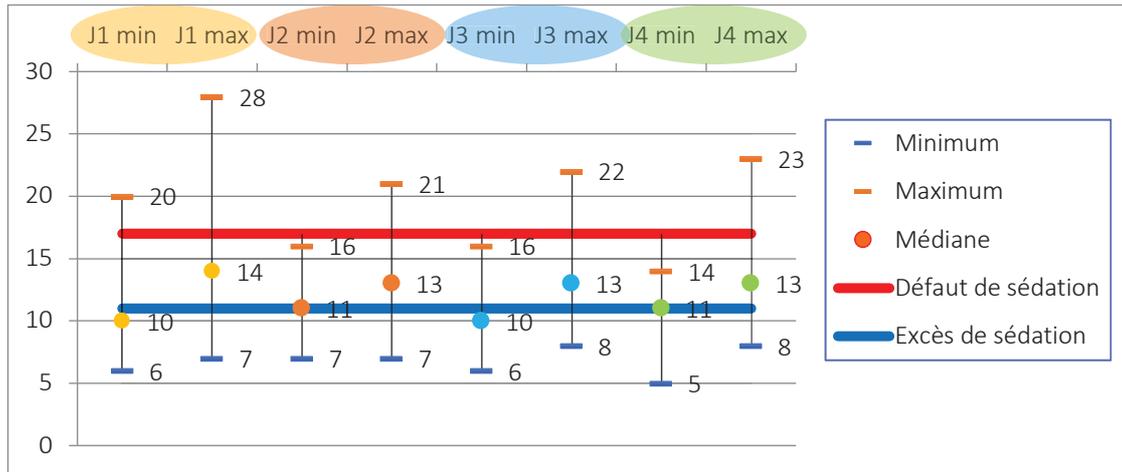


Figure 11 : Valeurs médianes, minimum et maximum des scores COMFORT-B selon les jours de prises en charge.

3. Répartition des nouveau-nés selon des groupes de niveau de sédation-analgésie.

Les scores COMFORT-B ont permis de définir 4 groupes d'état de sédation-analgésie, dont les effectifs sont représentés en pourcentages dans la *figure 12*.

Les nouveau-nés étaient le plus souvent en excès de sédation, en ayant au moins un score COMFORT-B <11 sur 24h, sur les 4 jours avec 56,6% des nouveau-nés, de l'initiation du traitement avec 47,3% des nouveau-nés, à la fin de l'HT avec 56%.

Un score COMFORT-B dans les cibles sur 24h soit un bien-être sans excès de sédation ni défaut de sédation était présent dans 46,8% à 31,8% des cas, majoritairement à J2.

Un score COMFORT-B > 17, soit représentant un nouveau-né en défaut de sédation, était noté dans moins de 13,6%, ce groupe étant plus représenté à J1.

Les nouveau-nés aux états de sédation-analgésie variables sur 24h, qui pouvaient avoir un score < 11 comme un score >17 sur les 24h, étaient très peu représentés variant de 7,3 % à J1 à 0,9% à J3.

La proportion de nouveau-nés ayant au moins une fois changé de groupe était de 75%.

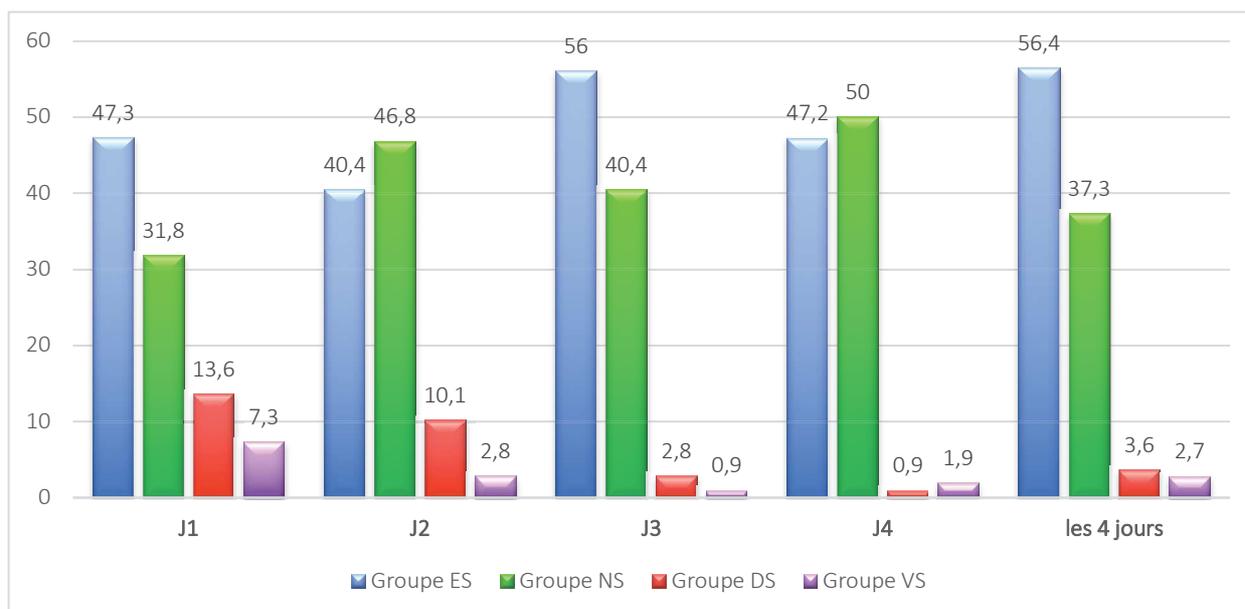


Figure 12: Répartition en pourcentages des nouveau-nés selon les groupes d'état de sédation-analgésie. (ES : excès de sédation, NS : normo-sédation, DS : défaut de sédation, VS : variabilité de sédation.)

III. Analyse de la gestion de la sédation-analgésie des nouveau-nés en HT

1. Doses de sédation-analgésie et évolution dans le temps

Les doses moyennes de midazolam étaient comprises entre 86,5 et 94,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ sur les 3 jours.

Les doses moyennes de fentanyl étaient comprises entre 0,9 et 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ sur les 3 jours. Le J2 était le jour où les doses cumulées et moyennes étaient les plus importantes, aussi bien en midazolam qu'en fentanyl. Les doses journalières de sédation-analgésie sont présentées dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : Doses de sédation-analgésie en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

	J1		J2		J3		J4	
	Moyenne	\pm SD						
MIDAZOLAM								
Dose minimale	64,4	27,6	78,4	39,6	62,6	39,5	26	19,9
Dose maximale	103,7	37,6	100,2	46,5	91,4	49,3	60,8	42,7
Dose cumulée en ($\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$)	2075,5	743,1	2266,1	1105,7	1951,7	1079,7	/	/
Dose moyenne	86,5	31	94,4	46	81,3	45	/	/
FENTANYL								
Dose minimale	0,8	0,5	0,8	0,4	0,7	0,4	0,4	1
Dose maximale	1,1	0,7	1,02	0,5	0,9	0,5	0,9	1,9
Dose cumulée ($\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$)	21,7	7,7	23,2	11,6	20,22	11,6	/	/
Dose moyenne	0,9	0,3	1	0,5	0,9	0,5	/	/

SD : « standard deviation » ou écart type.

Les doses cumulées et les doses moyennes comparées sur 3 ans avant 2015 puis après 2015, représentées dans le *tableau 5*, ne montraient pas de différence significative avec l'expérience acquise sur les 3 jours de l'HT. Il existe à J1 une tendance à une diminution de la dose moyenne du Midazolam de 12,9 µg/kg/h sur les deux périodes comparées (94,8 µg/kg/h contre 81,9 µg/kg/j, p=0,08).

Tableau 5 : Évaluation des doses et comparaison avant 2015/ après 2015

	J1			J2			J3			Sur les 3 jours		
	Moyenne	± SD	<i>p</i>	Moyenne	± SD	<i>p</i>	Moyenne	± SD	<i>p</i>	Moyenne	± SD	<i>p</i>
MIDAZOLAM												
<i>Dose cumulée (µg/kg/ 24h)</i>												
2011-2014	2274,4	588,3	0,08	2338,8	905,7	NS	1894,9	887,4	NS	6508,1	2071,1	NS
2015-2018	1966,2	798,6		2226,2	1205,7		1983	1176,8		6175,4	2874,2	
<i>Dose moyenne</i>												
2011-2014	94,8	24,5	0,08	97,5	37,7	NS	79	37	NS	272,5	85,2	NS
2015-2018	81,9	33,3		92,8	50,2		82,6	49		257,7	119,4	
FENTANYL												
<i>Dose cumulée (µg/kg/ 24h)</i>												
2011-2014	21,9	7,1	NS	23,1	9,5	NS	19,2	8,3	NS	64,2	22,1	NS
2015-2018	21,7	8,1		23,3	12,6		20,8	13		65,7	31,9	
<i>Dose moyenne</i>												
2011-2014	0,9	0,3	NS	1,0	0,4	NS	0,8	0,3	NS	2,7	0,9	NS
2015-2018	0,9	0,3		1,0	0,5		0,9	0,5		2,7	1,3	

2. Concordance entre les variations de sédation et scores cliniques hors normes

Comme le montre la *figure 13*, l'augmentation de dose de sédation-analgésie était retrouvée principalement à J1 (70% des nouveau-nés), puis à J2 (45,5%), avec une baisse du taux d'augmentation sur les jours qui suivaient. A J4, l'augmentation de doses concernait 6,7% des nouveau-nés. L'augmentation des doses de façon continue était associée à l'apport des bolus, soit des augmentations de doses discontinues. Les bolus étaient réalisés essentiellement à J1 chez la moitié de l'effectif (47,3% pour le midazolam et 49,1% pour le fentanyl). On observait une distribution des bolus progressivement décroissante en fonction des jours.

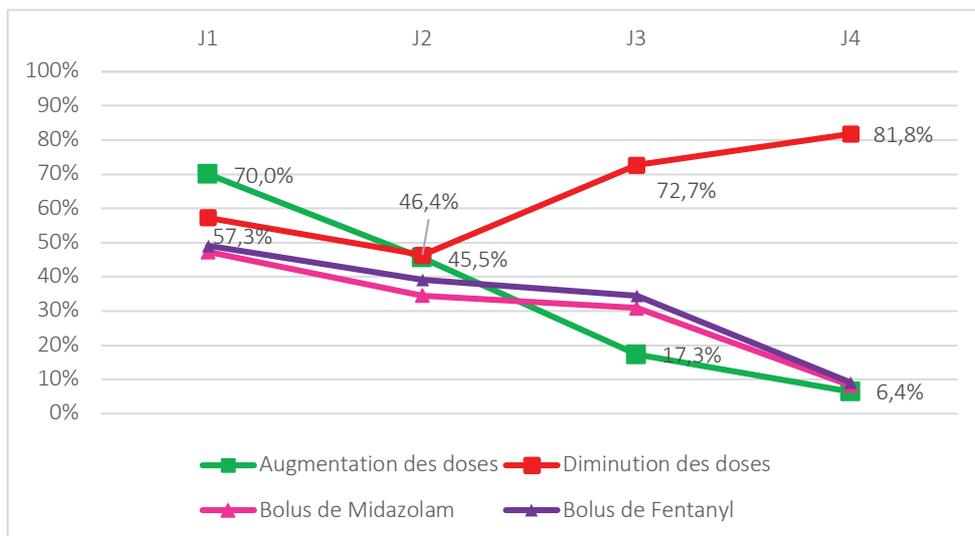


Figure 13 : Gestion de la sédation-analgésie en pourcentage de nouveau-nés concernés par les variations de doses

Dans la majorité des cas, l'augmentation des doses était justifiée par les scores cliniques hors normes (33,5% sur l'ensemble de la période étudiée), et principalement à J1 comme le montre le graphique (Figure 14). Des critères hémodynamiques justifiaient une partie des augmentations des posologies médicamenteuses. Les justifications pour d'autres causes nécessitant une sédation-analgésie en fin de traitement étaient majoritairement présentes à J4. L'augmentation des doses était pour près d'un quart d'entre elles non justifiée (21,5% sur l'ensemble de la période étudiée).



Figure 14 : Justifications des augmentations de sédation-analgésie en pourcentage

Les diminutions de doses de sédation-analgésie étaient réalisées tout au long du protocole d'HT, principalement les 2 derniers jours (72,2% des nouveau-nés à J3, 81,8% à J4). A J1, plus de la moitié de l'effectif (57,3%) était concernée par au moins une diminution de doses (*Figure 13*).

La diminution des doses de sédation-analgésie était principalement justifiée par la réalisation des scores cliniques hors normes (48,5% sur l'ensemble de la période étudiée), essentiellement sur les 3 premiers jours comme le montre le graphique (*Figure 15*). A J4, les diminutions de doses n'étaient pas justifiées dans 46,2% des cas.

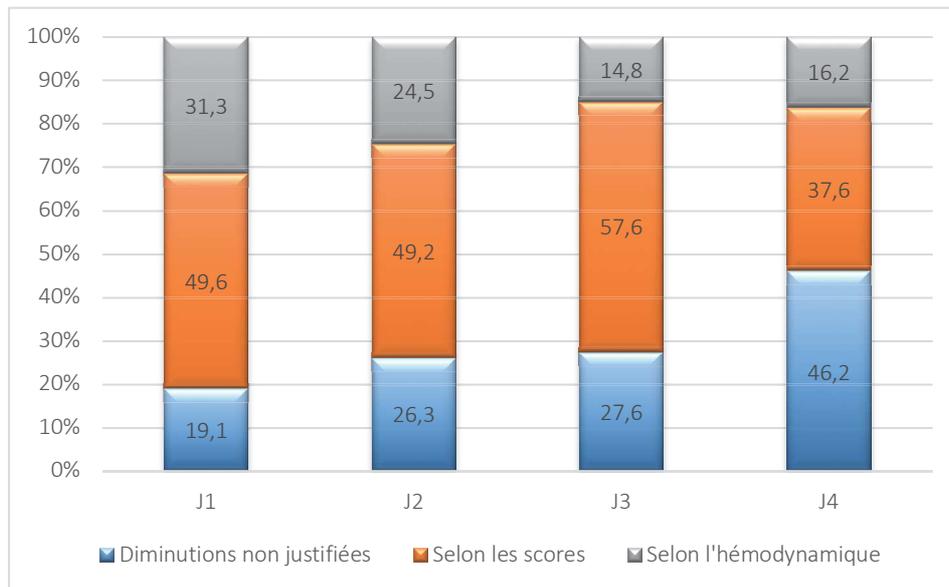


Figure 15 : Justifications de diminution de sédation-analgésie en pourcentage

IV. Déterminants susceptibles d'influencer de l'état de sédation-analgésie du nouveau-né

Les différents groupes définis par leur niveau de sédation-analgésie ont été comparés sur plusieurs variables susceptibles d'influencer l'état de sédation-analgésie.

Sur l'ensemble de la période étudiée, soit de l'initiation du traitement par HT à la levée de la sédation-analgésie, les 4 groupes ne présentaient pas de différence significative sur la période de prise en charge, leur lieu de prise en charge, l'examen neurologique clinique initial avec le score de gravité de Sarnat, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, l'usage de thérapeutique médicamenteuse (tous, NS). Les différents groupes ne différaient pas selon les doses cumulées de

sédation-analgésie par midazolam et fentanyl, la gestion de ces thérapeutiques, ni par leur prolongation, ni par leur arrêt prématuré (tous, NS). Les groupes de niveau de sédation-analgésie différaient par le recours aux transfusions ($p < 0,01$), et par la tendance à présenter un EEG pathologique ($p = 0,10$).

Lorsqu'on étudie uniquement le temps de mise en hypothermie (sur les 3 jours : J1, J2 et J3), une différence significative entre les différents groupes s'observait pour le score de Sarnat ($p = 0,05$), avec une tendance pour l'EEG pathologique ($p = 0,06$) et les transfusions ($p = 0,09$).

Le tableau 6 représente la synthèse des résultats des comparaisons entre les groupes des déterminants susceptibles d'influencer l'état de sédation-analgésie du nouveau-né selon le jour de traitement étudié indépendamment. Le tableau 8 montre la distribution des déterminants significatifs ou à tendance significatifs selon les groupes de niveau de sédation, sur 4 jours (de l'initiation à la levée des sédations-analgésies), sur 3 jours (les 3 jours sous HT), puis indépendamment chaque jour du protocole.

Tableau 6 : Déterminants susceptibles d'influencer l'état de sédation-analgésie (Valeurs de p en analyses uni variées)

	J1	J2	J3	J4	Total sur les 4 jours
Temps	NS	NS	NS	0,03	NS
Lieu	NS	NS	NS	0,08	NS
État neurologique initial					
Sarnat	NS	<0,01	0,10	NS	NS
EEG	NS	NS	0,10	0,03	0,10
Gestion de la sédation-analgésie					
Dose cumulée de midazolam *	NS	NS	NS	0,11	NS
Dose cumulée de fentanyl *	NS	NS	NS	0,07	NS
Arrêt prématuré du midazolam	NS	NS	NS	NS	NS
Arrêt prématuré du fentanyl	NS	NS	NS	NS	NS
Bolus*	NS	0,09	0,10	0,02	NS
Heure de poursuite du midazolam *	NS	NS	NS	NS	NS
Heure de poursuite du fentanyl *	NS	NS	NS	0,06	NS
Défaillance d'organes					
IR selon la créatinine *	NS	NS	NS	NS	NS
IH	NS	NS	NS	NS	NS
Autres thérapeutiques					
Paracétamol	0,08	NS	0,02	0,10	NS
Antiépileptiques	<0,01	0,11	NS	0,04	NS
Amines	NS	NS	NS	0,01	NS
Transfusions	0,03	0,04	0,03	<0,01	<0,01
Autre douleur	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Test exact de Fischer, sauf pour *Test de Kruskal Wallis</i>					
<i>EEG : électroencéphalogramme, IR : insuffisance rénale, IH : insuffisance hépatique.</i>					
<i>Les résultats significatifs (p<0,05) sont gras et surlignés en gris foncé.</i>					
<i>Les tendances (p compris entre 0,05 et 0,11) sont surlignées en gris clair.</i>					

v. Conséquences de l'état de sédation-analgésie du nouveau-né

Les différents groupes définis par leur niveau de sédation-analgésie ont été comparés sur d'autres variables pouvant être influencées par l'état de sédation-analgésie.

Sur l'ensemble de la période étudiée, une différence significative sur l'examen neurologique de sortie ($p=0,03$) s'observait entre les groupes de niveau de sédation-analgésie. L'IRM n'était pas un élément distinctif entre les groupes (NS). Aucune différence significative était observée sur le syndrome de sevrage, ni sur la durée de traitement (tous, NS). Le délai d'extubation avait tendance à distinguer

les groupes ($p=0,07$) sans différence observée sur le délai d'autonomie à la fois alimentaire et respiratoire (NS). Un impact de l'état de sédation était observé sur le retour à domicile ($p=0,04$) sans lien avec la sortie de réanimation (NS).

Sur les 3 jours strictement concernés par l'HT, hormis une tendance pour le retour à domicile ($p=0,11$), aucune variable n'est significativement différente selon les groupes.

Le tableau 7 représente la synthèse des résultats des comparaisons entre les groupes des conséquences selon le jour de traitement étudié indépendamment. Le tableau 9 montrent la distribution des conséquences significatives ou à tendance significatives selon les groupes de niveau de sédation, sur 4 jours (de l'initiation à la levée des sédations-analgésies), sur 3 jours (les 3 jours sous HT), puis indépendamment chaque jour du protocole.

Tableau 7 : Conséquences de l'état de sédation-analgésie (Valeurs de p pour les analyses uni variées)

	J1	J2	J3	J4	Total sur les 4 jours
Évaluation neurologique après HT					
IRM	NS	NS	NS	NS	NS
Examen neurologique à la sortie	0,06	NS	0,01	0,01	0,03
Syndrome de sevrage	NS	NS	NS	0,02	NS
Durée du traitement de sevrage *	NS	NS	NS	0,01	NS
Délais					
Extubation *	NS	0,02	NS	0,004	0,07
Autonomie ventilatoire *	0,06	0,03	NS	0,03	NS
Autonomie alimentaire *	NS	NS	NS	0,04	NS
Sortie de réanimation *	NS	NS	NS	0,02	NS
Retour à domicile *	NS	NS	NS	0,01	0,04
Test exact de Fischer, sauf pour *Test de Kruskal Wallis					
IRM : imagerie par résonance magnétique					
Les résultats significatifs ($p<0,05$) sont gras et surlignés en gris foncé.					
Les tendances (p compris entre 0,05 et 0,11) sont surlignées en gris clair.					

A. Sur les 4 jours	Groupe ES (n=62)	Groupe NS (n=41)	Groupe DS (n=4)	Groupe VS (n=3)	Valeur p
Transfusions (% et effectifs)	70,97 (44/62)	48,78 (20/41)	0 (0/4)	33,33 (1/3)	< 0,01
Tracé du 1^{er} EEG					0,1
Normal	9,68 (6/62)	17,07 (7/41)	25 (1/4)	33,33 (1/3)	
Convulsions	9,68 (6/62)	4,88 (2/41)	0 (0/4)	0 (0/3)	
Anormal	53,23 (33/62)	60,98 (25/41)	25 (1/4)	66,67 (2/3)	
Très anormal	24,19 (15/62)	9,76 (4/41)	0 (0/4)	0 (0/3)	
Neuro sédation	3,23 (2/62)	7,32 (3/41)	50 (2/4)	0 (0/3)	

B. Sur les 3 jours	Groupe ES (n=53)	Groupe NS (n=44)	Groupe DS (n=6)	Groupe VS (n=7)	Valeur p
Score de Sarnat (% et effectifs)					0,05
1	5,66 (3/53)	9,09 (4/44)	0 (0/6)	14,29 (1/7)	
2	81,13 (43/53)	54,55 (24/44)	100 (6/6)	57,14 (4/7)	
3	13,21 (7/53)	36,36 (16/44)	0 (0/6)	28,57 (2/7)	
Tracé du 1^{er} EEG (% et effectifs)					0,06
Normal	13,21 (7/53)	6,82 (3/44)	33,33 (2/6)	42,86 (3/7)	
Convulsions	11,32 (6/53)	4,55 (2/44)	0 (0/6)	0 (0/7)	
Anormal	52,83 (28/53)	63,64 (28/44)	33,33 (2/6)	42,86 (3/7)	
Très anormal	20,75 (11/53)	15,91 (7/44)	0 (0/6)	14,29 (1/7)	
Neuro sédation	1,89 (1/53)	9,09 (4/44)	33,33 (2/6)	0 (0/7)	
Transfusions (%)	67,92 (36/53)	54,55 (24/44)	16,67 (1/6)	57,15 (4/7)	0,09

Tableau 8 : Distribution des déterminants significatifs (ou à tendance) selon les groupes de niveau de sédation A. sur les 4 jours, B. sur les 3 jours, C. à J4, D. à J1, E. à J2, F. à J3.

C. J4	Groupe ES (n=50)	Groupe NS (n=53)	Groupe DS (n=1)	Groupe VS (n=2)	Valeur p
Temps (% et effectifs)					0,03
2011-2014	46 (23/50)	22,64 (12/53)	0	0	
2015-2018	54 (27/50)	77,36 (41/53)	100 (1/1)	100 (2/2)	
Bolus (moyenne de nombre de bolus/24h)	0,42	0,13	1	0	0,02
Antiépileptiques (% et effectifs)	30 (15/50)	22,64 (12/53)	100 (1/1)	100 (2/2)	0,04
Amines (% et effectifs)	20 (10/50)	9,43 (5/53)	0 (0/1)	100 (2/2)	0,01
Transfusions (% et effectifs)	78 (39/50)	43,4 (23/53)	100 (1/1)	50 (1/2)	<0,01
Tracé du 1^{er} EEG					0,03
Normal	8 (4/50)	18,87 (10/53)	0 (0/1)	50 (1/2)	
Convulsions	8 (4/50)	3,77 (2/53)	0 (0/1)	50 (1/2)	
Anormal	54 (27/50)	60,38 (32/53)	100 (1/1)	0 (0/2)	
Très anormal	26 (12/50)	7,55 (4/53)	0 (0/1)	0 (0/2)	
Neuro sédation	4 (2/50)	9,43 (5/53)	0 (0/1)	0 (0/2)	
Prise en charge en charge au CHU	82 (41/50)	81,13 (43/53)	100 (1/1)	0 (0/2)	0,08
Paracétamol (% et effectifs)	4 (2/50)	5,66 (3/53)	100 (1/1)	0 (0/2)	0,1
Midazolam					
Dose cumulée (moyenne de la dose cumulée en µg/kg/24h ou plus pour J4)	1094,50	837,81	1070,71	9156	0,1
Dose moyenne en µg/kg/h	45,6	34,9	44,61	83,34	
Fentanyl					
Dose cumulée (moyenne de la dose cumulée en µg/kg/24h ou plus pour J4)	15,47	9,49	23,63	85,97	0,07
Dose moyenne en µg/kg/h	0,64	0,4	0,98	0,77	
Heures de poursuite (moyenne en minutes et en heures minutes secondes)	1438,2 23 :58 :12	1017,74 16 :57 :44,4	2050 34 :10 :00	6225 103 :45 :00	0,06

D. J1	Groupe ES (n=52)	Groupe NS (n=35)	Groupe DS (n=15)	Groupe VS (n=8)	Valeur p
<i>Antiépileptiques (%)</i>	53,85 (25/52)	31,43 (11/35)	26,67 (4/15)	0 (0/8)	< 0,01
<i>Transfusions (%)</i>	73,08 (38/52)	48,57 (17/53)	40 (6/15)	50 (4/8)	0,03
<i>Paracétamol (%)</i>	3,85 (2/52)	20 (7/35)	6,67 (1/15)	0 (0/8)	0,08

E. J2	Groupe ES (n=44)	Groupe NS (n=51)	Groupe DS (n=11)	Groupe VS (n=3)	Valeur p
<i>Score de Sarnat (% et effectifs)</i>					
1	2,27 (1/44)	11,76 (6/51)	0 (0/11)	33,33 (1/3)	<0,01
2	86,36 (38/44)	52,91 (27/51)	90,91 (10/11)	33,33 (1/3)	
3	11,36 (5/44)	35,29 (18/57)	9,09 (1/11)	33,33 (1/3)	
<i>Transfusions (% et effectifs)</i>	68,18 (30/44)	58,82 (30/51)	36,36 (4/11)	0 (0/3)	0,04
<i>Antiépileptiques (%)</i>	43,18 (19/44)	31,37 (16/51)	9,09 (1/11)	0 (0/3)	0,1
<i>Bolus (moyenne de nombre de bolus/24h)</i>	1,11	1,2	2,54	2	0,09

F. J3	Groupe ES (n=61)	Groupe NS (n=44)	Groupe DS (n=3)	Groupe VS (n=1)	Valeur p
<i>Transfusions (% et effectifs)</i>	67,21 (41/61)	54,55 (24/44)	0 (0/3)	0 (0/1)	0,03
<i>Paracétamol (% et effectifs)</i>	3,28 (2/61)	4,55 (2/44)	66,67 (2/3)	0 (0/1)	0,02
<i>Score de Sarnat (% et effectifs)</i>					0,1
1	4,92 (3/61)	6,82 (3/44)	33,33 (1/3)	100 (1/1)	0,1
2	73,77 (45/61)	65,91 (29/44)	66,67 (2/3)	0 (0/1)	
3	21,31 (13/61)	27,27 (12/44)	0 (0/3)	0 (0/1)	
<i>Tracé du 1^{er} EEG (% et effectifs)</i>					
Normal	11,48 (7/61)	11,36 (5/44)	66,67 (2/3)	100 (1/1)	0,1
Convulsions	8,2 (5/61)	6,82 (3/44)	0 (0/3)	0 (0/1)	
Anormal	60,66 (37/61)	52,27 (23/44)	33,33 (1/3)	0 (0/1)	
Très anormal	18,03 (11/61)	15,91 (7/44)	0 (0/3)	0 (0/1)	
Neuro sédation	1,64 (1/61)	13 (6/44)	0 (0/3)	0 (0/1)	
<i>Bolus (moyenne de nombre de bolus/24h)</i>	0,97	1,34	2	1	0,1

Tableau 9 : Distribution des conséquences significatives (ou à tendance) selon les groupes de niveau de sédation A. sur les 4 jours, B. sur les 3 jours, C. à J4, D. à J1, E. à J2, F. à J3.

A. Sur les 4 jours	Groupe ES (n=62)	Groupe NS (n=41)	Groupe DS (n=4)	Groupe VS (n=3)	Valeur p
<i>Examen neurologique anormal (%)</i>	61,29 (38/62)	34,15 (14/41)	50 (2/4)	33,33 (1/3)	0,03
<i>Délai de sortie d'hospitalisation (moyenne des jours de vie)</i>	16,69	13,02	18	9,67	0,04
<i>Délai d'extubation (moyenne des minutes et en hh :mm :ss)</i>	2909,6 48 :29 :36	1846,1 30 :46 :06	2538,75 42 :18 :45	1988,33 33 :08 :19,8	0,06721

B. Sur les 3 jours	Groupe ES (n=53)	Groupe NS (n=44)	Groupe DS (n=6)	Groupe VS (n=7)	Valeur p
<i>Sortie d'hospitalisation (moyenne en jours de vie)</i>	16,83	13,77	15,5	11,29	0,01

D. J1	Groupe ES (n=52)	Groupe NS (n=35)	Groupe DS (n=15)	Groupe VS (n=8)	Valeur p
<i>Examen neurologique anormal (%)</i>	63,46 (33/52)	40 (14/35)	33,33 (5/15)	37,5 (3/8)	0,06
<i>Délai d'autonomie ventilatoire (moyenne des minutes et en hh :mm :ss)</i>	4530 (75 :30)	3032,43 (50 :32 :25,8)	2461,33 (41 :1 :19,8s)	3063,75 (51 :3 :45)	0,06

C. J4	Groupe ES (n=50)	Groupe NS (n=53)	Groupe DS (n=1)	Groupe VS (n=2)	Valeur p
<i>Examen neurologique anormal (%)</i>	62 (31/50)	35,85 (19/53)	100 (1/1)	50 (1/2)	0,01
<i>Syndrome de sevrage</i>					
<i>Présence</i>	16 (8/50)	3,77 (2/53)	100 (1/1)	0 (0/2)	0,02
<i>Durée du traitement (moyenne en jours)</i>	1,9	11	1	0	0,01
<i>Délais</i>					
<i>Extubation (moyenne en minutes et en heures minutes secondes)</i>	2945,1 49 :05 :06	1849,81 30 :49 :48,6	4020 67 :00 :00	7065 117 :45 :00	0,004
<i>Autonomie ventilatoire (moyenne en minutes et en heures minutes secondes)</i>	4132,5 68 :52 :30	3176,04 52 :56 :2,4	4020 67 :00 :00	7065 117 :45 :00	0,03
<i>Autonomie alimentaire (moyenne en jours)</i>	4,9	3,85	1	16	0,04
<i>Sortie de réanimation (moyenne en jours de vie)</i>	7,16	6,19	8	11	0,02
<i>Sortie d'hospitalisation (moyenne en jours de vie)</i>	15,04	13,98	22	27,5	0,01

E. J2	Groupe ES (n=44)	Groupe NS (n=51)	Groupe DS (n=11)	Groupe VS (n=3)	Valeur p
<i>Délai d'extubation (moyenne des minutes et en hh :mm :ss)</i>	3000,34 50 :00 :20,4	2124,12 35 :24 :7,2	2616,82 43 :36 :49,2	865 14 :25 :00	0,02
<i>Délai d'autonomie ventilatoire (moyenne des minutes et en hh :mm :ss)</i>	4430,11 73 :50 :6,6	3213,53 53 :33 :31,8	3429,55 57 :9 :33	935 15 :35	0,03

F. J3	Groupe ES (n=61)	Groupe NS (n=44)	Groupe DS (n=3)	Groupe VS (n=1)	Valeur p
<i>Examen neurologique anormal (% et effectifs)</i>	60,66 (37/61)	38,64 (17/61)	0 (0/3)	0 (0/1)	0,01

DISCUSSION

I. Principaux résultats

En l'absence de recommandations nationales sur la gestion de la sédation lors de la mise en place d'une HT, notre protocole régional préconise l'utilisation de perfusions continues à débits variables de midazolam et de fentanyl. Notre étude fait un état des lieux sur la gestion de la sédation-analgésie dans les centres de néonatalogie de niveau III en Alsace.

L'analyse du score de COMFORT-B, rapporté le plus souvent toutes les 4 à 6 heures, nous a permis d'estimer si la sédation-analgésie conduite depuis l'instauration de l'HT en Alsace était adaptée aux nouveau-nés présentant une EAI. Notre analyse a montré que certains nouveau-nés présentaient des scores compatibles avec un ressenti douloureux. Heureusement, ceux-ci n'étaient que peu représentés. Les valeurs de ce score fluctuent majoritairement entre un excès de sédation (score moyen minimal entre 10 et 11) et un bien être (score moyen maximal entre 13 et 14) de l'initiation du traitement par HT à la levée de la sédation-analgésie. L'excès de sédation avait été suspecté de manière empirique et avait motivé la modification du protocole en cours en 2015 en préconisant une diminution plus rapide des sédatifs. Néanmoins, les doses de sédation n'ont pas évolué dans le temps. Les variations de doses sont majoritairement justifiées par les scores cliniques (COMFORT-B, EDIN, DAN), même s'il persiste près d'un quart des ajustements posologiques sans motifs identifiés.

L'état de sédation-analgésie sur les 3 premiers jours correspondant à l'ensemble du traitement par HT paraît être influencé essentiellement par le score de Sarnat. L'état de sédation présenté lors de l'HT ne semble pas mener à des conséquences à court terme, excepté le délai prolongé de la sortie de l'hospitalisation. Cependant, le niveau de sédation présenté au-delà de la levée d'HT relève plus de répercussions. Il influe sur le délai d'extubation, d'autonomie respiratoire et alimentaire, ainsi que sur la présence d'un syndrome de sevrage et l'examen neurologique de sortie.

Après une analyse détaillée de la population retenue, tous ces points seront discutés afin d'aboutir à des propositions visant à optimiser la prise en charge de ces enfants très vulnérables.

II. Faiblesses et forces de l'étude

Cette étude comprend quelques limites. Premièrement, il s'agit d'une analyse rétrospective. Ainsi, l'étude comporte des données manquantes limitant certaines analyses. Les scores cliniques EDIN et DAN sont insuffisamment reportés, ce qui donne l'exclusivité de l'analyse de l'état de sédation au seul score COMFORT-B. Ce score est particulièrement adapté pour juger d'un excès de sédation. Néanmoins, l'évaluation de la douleur est remise aux seules valeurs de ce score supérieur à 17. L'absence des scores spécifiques de la douleur (EDIN, DAN) rend l'interprétation plus difficile et pourrait ainsi sous-estimer la douleur présentée par l'enfant. Deuxièmement, notre analyse de l'état de sédation-analgésie se base sur un score clinique, ne faisant appel qu'à l'observation des soignants. Ce score clinique reste donc lié à la subjectivité, mêlant l'angoisse et l'empathie des professionnels de santé intervenant auprès de l'enfant. Cependant, sa validité scientifique et en pratique quotidienne nous permet de l'interpréter avec justesse.

Enfin, la dernière limite de notre étude est la répartition inhomogène des effectifs dans les 4 groupes évaluant l'état de sédation des nouveau-nés. Si la répartition est évidente pour les 3 premiers groupes (excès de sédation, normo-sédation, défaut de sédation), la classification dans le 4^{ème} groupe est aussi difficile que nécessaire. Lorsque l'enfant présente à la fois un excès de sédation et un défaut de sédation sur 24h et à fortiori sur la période d'étude, la classification dans un des 3 groupes de niveau de sédation est impossible. Ainsi nous avons défini ce 4^{ème} groupe par la variabilité de l'état de sédation. Son effectif est pour certains jours très réduits, menant à relativiser les résultats de ce groupe. Pour s'affranchir de cela, il faudrait mener l'étude sur plusieurs années afin d'augmenter le nombre de patients dans chaque groupe ou l'étendre à d'autres territoires au-delà des frontières alsaciennes. Cela ne serait possible qu'en s'assurant de l'uniformité du protocole dans les différents centres, ce qui est le cas dans notre

étude. Aussi, malgré que notre cohorte soit importante et exhaustive sur les patients alsaciens mis en HT, le nombre limité de nouveau-nés dans certains groupes empêchent une analyse multivariée permettant d'identifier les facteurs de risque et les forces d'associations avec le niveau de sédation.

Toutefois, cette étude comprend de nombreux points forts.

Il s'agit d'une étude innovante traitant de la gestion de la sédation-analgésie. Elle s'inscrit au cœur d'un débat d'actualité face aux controverses de la sédation-analgésie chez le tout jeune enfant, et d'autant plus chez ceux dont le pronostic neurologique est un challenge de tout instant.

Notre cohorte est multicentrique et exclusive à toute la région composée de deux centres de niveau III, ce qui permet de faire le bilan sur la population concernée et la prise en charge de l'HT en Alsace depuis 2011. Le travail de recueil de données a été effectué de façon méticuleuse en confrontant une analyse précise du diagramme de soin et de la prescription médicale, heure par heure, pendant la durée de l'HT. Une analyse des prescriptions après les 72 heures du traitement nous a permis également de mettre en évidence l'importance de la gestion des sédations même au-delà de ce traitement. Les analyses statistiques ont été menées sur une population la plus représentative possible de nos problématiques quotidiennes. En effet, les enfants décédés ou présentant une comorbidité, modifiant nos pratiques de sédation-analgésie, ont été exclus de l'analyse des données afin de ne pas induire de biais et renforcer la qualité et la validité de nos résultats concernant les patients étudiés. La population, bien qu'ayant été réduite, reste conséquente et représentative des patients pour lesquels la sédation-analgésie a été modifiée uniquement dans le but d'assurer le bien-être.

III. Caractéristiques des patients mis en hypothermie thérapeutique en Alsace

D'après les données de natalité de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (101) et les données alsaciennes de notre étude, recueillis de 2011 à 2018, le taux d'incidence de mise en hypothermie a été de 0,8 pour 1000 naissances sur les 170 209 naissances vivantes en Alsace durant cette période. Ce chiffre est nettement plus bas que la prévalence l'EAI allant

de 2 à 8 naissances pour 1000 que rapportait Zupan en 2008 (1), mais se rapproche du taux de 1/1000 naissances vivantes, issu des résultats préliminaires de la cohorte LyTONEPAL avec un recrutement de 792 cas sur 18 mois de, exposés au congrès 2018 de la Société Française de Médecine Périnatale (102).

Nous avons comptabilisé 16% de décès dans notre cohorte, ce qui est inférieur au taux de mortalité de 20 %, retrouvé à la fois dans le rapport des premiers résultats de l'étude française LyTONEPAL (103) et de aussi dans l'étude anglaise TOBY Cooling Register (48). Ce taux avant la généralisation de l'HT dans la pratique courante des services de néonatalogie de niveau III était bien plus hétérogène d'après la littérature, variant de 12% (15) à 41% (10). Ce chiffre reste encore élevé dans la population néonatale, nous rappelant la particulière gravité de l'anoxo-ischémie.

Les critères d'inclusion dans le protocole d'HT ont été le plus souvent respectés. Concernant l'âge gestationnel, tous étaient âgés de plus de 36 SA, sauf un enfant inclus était né à 35SA+3j. Néanmoins, les résultats très probants et le peu d'effets secondaires motivent actuellement les équipes à débiter l'HT même sur un enfant plus immature. Il apparait maintenant licite, et même si cela n'est pas encore recommandé officiellement, de débiter cette thérapeutique dès 35SA.

L'inclusion dans le protocole d'HT a été méthodique et a suivi les recommandations nationales chez tous les nouveau-nés étudiés. La réflexion autour de la mise en route de cette thérapeutique et la traçabilité de cet argumentaire ont pu être retrouvées *a posteriori* au sein des dossiers médicaux témoignant du processus d'inclusion en deux étapes effectuées par le clinicien. Nous avons retrouvé, afin de satisfaire au critère A, comprenant des caractéristiques de naissance et des signes biochimiques d'hypoxie-ischémie, un APGAR moyen à 10 minutes de vie bas ($5,8 \pm 2,1$) et des chiffres biologiques témoignant d'une acidose hyperlactatémique. Le critère B était majoritairement respecté avec la confirmation clinique d'une encéphalopathie modérée (70%) à sévère (22,7%). Il existait une faible proportion de patients présentant un score de Sarnat à 1 (7,3%), ce qui aurait dû les faire exclure du protocole. En effet, l'innocuité et l'efficacité de de l'HT ont été démontrées dans la littérature uniquement chez les nouveau-nés présentant un EAI modérée à grave (104). Néanmoins, ce critère clinique peut dépendre de l'évaluation et de l'expertise du clinicien présent au moment de l'admission

du patient. En cas de critères biologiques validés ou d'une histoire obstétricale ou néonatale inquiétante, plaidant en faveur d'une asphyxie néonatale, une attitude expectative est parfois initialement décidée. Afin d'appuyer la décision thérapeutique, le critère C entre en considération. Un EEG standard devrait être alors réalisé avant la mise sous HT. En pratique, il n'est malheureusement pas toujours aisé d'obtenir ces conditions idéales lors des heures de garde ou de nuit. L'inclusion de ces patients repose alors soit sur la présence d'un tracé d'aEEG pathologique soit de la persistance lors d'une réévaluation avant six heures de vie d'un examen clinique anormal. Il est alors admis au sein de notre équipe de débiter l'HT dans ce cas même si l'enfant présente un Sarnat I. Le bénéfice prouvé de l'HT nous fera peut-être évoluer vers une prise en charge consensuelle des enfants présentant une encéphalopathie légère avec signes biologiques inquiétants dans les années à venir (105). Les résultats de l'étude LyTONEPAL sont attendus afin de pouvoir répondre à cette question. Dans notre étude, nous avons considéré le 1^{er} EEG réalisé au service comme le 3^{ème} critère d'inclusion (critère C). L'EEG pouvait être effectué, alors que le nouveau-né avait déjà reçu des sédations et était mis sous HT, ce qui potentialise le caractère pathologique de cet examen, bien que les tracés de neurosédation aient été distingués. Chez 80% des nouveau-nés de notre étude, l'EEG rapportait un tracé pathologique d'anormal à très anormal, ou présentait des crises infra cliniques. Bien qu'il soit recommandé de mettre en place un EEG à amplitude intégrée (aEEG) dès l'admission de l'enfant, ces données n'ont pas été recueillies du fait de l'absence de stockage de ces tracés et des données insuffisamment retranscrites dans le dossier médical. Nous n'avons ainsi pas pu confronter ces résultats avec ceux de l'EEG standard. Cela pourrait aussi être dû au manque de disponibilité de l'appareil, à la difficulté de mise en place avec des potentielles erreurs de signal et à son interprétation réalisée par le clinicien et non par des spécialistes de ces explorations fonctionnelles. De même, l'apparition des convulsions n'a pas été prise en compte dans l'analyse, tant par le souci du recueil non horodaté que par la notion d'incertitude des convulsions, qui pourraient être jugulés par l'enregistrement d'un EEG mis en place 24h sur 24.

Le délai d'initiation de l'HT est pour 14,6% des patients supérieur aux recommandations qui préconisent son instauration dans les 6 heures de vie. Ce dépassement est à corrélérer au nombre de

naissances ayant eu lieu hors de la prise en charge de niveau III, très élevé dans notre étude (70,8%). Ce délai a pu être majoré par la nécessité de transférer le nouveau-né via un SMUR pédiatrique vers un centre de niveau III. Malgré la faible étendue de notre région, permettant des transports de courte durée, l'installation, le conditionnement et l'information des parents nécessitent du temps. La mise en place de l'HT à Mulhouse permet maintenant de limiter les temps de transport. Le délai peut aussi être influencé par l'incertitude initiale du clinicien qui souhaite adopter, en première intention, en cas de situation ambiguë, une attitude expectative, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, menant à une réévaluation clinico-biologique ultérieure afin de décider de la mise en route ou non de l'HT. Si d'un point de vue physiopathologique, il semble important pour obtenir une efficacité optimale de l'HT d'initier le traitement le plus rapidement, deux études NICHD (54) et TOBY(48) nous rassurent en démontrant que ni le délai d'initiation de l'HT, ni le lieu de naissance n'affectaient le pronostic des patients, bien que les effectifs aient été fortement concentrés autour de 3 à 4 heures de délai (104,106). Plusieurs stratégies sont mises en place pour optimiser le délai d'initiation de l'HT. Le développement du réseau « Naître en Alsace » permettant l'amélioration de la coopération des 15 maternités alsaciennes et la possibilité d'obtenir rapidement une expertise d'évaluation dans un centre pratiquant l'HT a sûrement permis d'amoinrir ce délai. Dans notre région, l'hypothermie passive est préconisée en cas de situation évocatrice dès la salle de naissance et pendant le transport avec une surveillance rapprochée de la température. Cela est effectué avec une vigilance particulière puisque l'hypothermie passive est associée à des risques de dépassement de température et de fluctuations rapides, particulièrement pour les nouveau-nés avec EAI grave (107). Une initiation d'HT d'emblée contrôlée dès le transport pourrait être envisagée. Cela implique la mise à disposition d'un appareil adapté, mais pourrait être un axe d'amélioration à considérer pour garantir le début de l'HT dans un délai de 6 heures.

D'autres stratégies de prise en charge optimisent les résultats cliniques : réduire au minimum les fluctuations de dioxyde de carbone du sang (108), éviter l'hyperoxie, assurer une bonne perfusion des tissus à l'aide de vasopresseurs ou d'inotropes, maintenir une glycémie normale (109,110) , traiter l'hyperbilirubinémie et maintenir la stimulation et les manipulations au minimum (111), ce qui est

réalisé dans les services de réanimation néonatale en pratique courante. L'efficacité neuroprotective de divers agents combinés à l'hypothermie a suscité beaucoup d'intérêt et de recherches (112), comme l'allopurinol (113,114), l'inhalation de xénon en inhibant les canaux NMDA (115,116), le topiramate en modulant l'activité des canaux activés par les ions AMPA/kainate et GABA (117), la mélatonine (118), l'érythropoïétine (119), le sulfate de magnésium (120), ou encore des cellules souches neurales (121). Actuellement, les données sont prometteuses mais encore insuffisantes pour en recommander l'usage et ne sont pas encore pratiquées en Alsace.

IV. La sédation-analgésie

Notre étude a examiné les pratiques de sédation-analgésie menées dans le service depuis l'instauration de son protocole, à savoir le recours au midazolam pour la sédation et le fentanyl pour l'analgésie. Cette sédation-analgésie a été menée chez tous les nouveau-nés, sans exception, depuis l'instauration de ce protocole en Alsace. Son utilisation est une pratique acquise, non seulement chez les patients en HT mais également les prématurés inconfortables sous ventilation mécanique, dans les deux centres alsaciens dans le souci du maintien du bien-être et de l'inhibition de la douleur.

Les doses utilisées dans les deux centres de notre étude sont conformes aux doses recommandées par le protocole alsacien. Les doses moyennes de midazolam ne dépassent pas les 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, et celles du fentanyl varient de 0,9 à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$. Les prescriptions sont similaires dans les deux centres, ce qui contraste avec les données de la littérature qui rapportent de grandes disparités en termes d'utilisation de sédation-analgésie. La posologie préconisée est guidée par le protocole, identique entre les deux centres, permettant une prise en charge homogène. Anand (122) reportait en 1999 une très grande variabilité entre les centres dans l'utilisation des opioïdes et des benzodiazépines, avec des différences allant jusqu'à 100 fois la posologie initiale, quotidienne, cumulative et maximale de la perfusion d'opioïdes chez les nouveau-nés sous ventilation mécanique. En 2019, Berube (123) confirme cette tendance dans son étude regroupant 125 centres aux États-Unis : l'exposition aux

opioïdes variait de 11 à 97% dans les dix centres accueillant le plus grand nombre de nouveau-nés traités par HT.

Toutefois, contrairement aux recommandations du protocole d'HT qui préconisent une réduction d'un tiers de la posologie initiale entre 6 et 12h, nous constatons dans notre étude que la dose la plus importante est donnée au deuxième jour du traitement, tant pour le midazolam que pour le fentanyl.

Concernant le choix des molécules sédatives, à la différence du protocole employé en Alsace, dans la littérature, la majorité des études privilégie l'utilisation de la morphine chez les nouveau-nés en HT, soit de manière systématique (Neo-nEURO (50), (97)) soit au cas par cas (TOBY (48)). Le désagrément causé par l'HT (81%) et la perte présumée de neuroprotection sans sédation (44%) étaient les raisons les plus courantes invoquées par les cliniciens pour l'initiation de la morphine préventive (97). Róka a décrit des concentrations sériques de morphine élevées et potentiellement toxiques chez les nouveau-nés, avec des taux de perfusion couramment utilisés de 10 µg / kg / heure pendant l'hypothermie (85). Comme l'a montré Frymoyer sur une étude de 20 cas (83), Favié et al. montre que la clairance de la morphine et de ses métabolites chez le nouveau-né est influencée par l'HT, La clairance de la morphine est réduite sous hypothermie (33,5 °C) de 6,89% par °C (IC à 95% de 5,37% par °C–8,41% par °C, p <0,001) et de la clairance des métabolites de 4,91% par °C (IC de 95% à 3,53% par °C–6,22% par °C, p <0,001) par rapport à la normothermie (36,5 °C). Les simulations ont montré qu'une dose d'attaque de 50 µg / kg suivie d'une perfusion continue de 5 µg / kg / h entraînait des concentrations plasmatiques de morphine dans la plage souhaitée (entre 10 et 40 µg / L) pendant l'HT (84). L'étude de Angeles (124) a montré que les études par IRM de nouveau-nés traités avec des opioïdes au cours de la première semaine de vie ont montré une diminution significative des lésions cérébrales dans toutes les régions étudiées. Plus important encore, les études de suivi d'un sous-groupe de nouveau-nés traités aux opioïdes dont les examens par IRM ont été obtenus au cours de la deuxième semaine postnatale ont eu de meilleurs résultats neurologiques à long terme, ce qui suggère que l'utilisation d'opioïdes au cours de la première semaine de vie après l'asphyxie périnatale n'a pas d'effet

néfaste significatif à long terme et peut augmenter la résistance du cerveau aux attaques hypoxiques-ischémiques. Si une récente étude (121) a conclu qu'une perfusion continue de fentanyl à forte dose pouvait entraîner une apoptose dans la couche cellulaire granulaire interne du cervelet de porcelets en bonne santé, l'analgésie au fentanyl, qui agit sur le récepteur mu, est 50 à 100 fois plus puissant que la morphine, est privilégiée dans notre service. Sa manipulation est de pratique courante dans les services de réanimation néonatale car elle est associée à des effets moins sédatifs ou hypotenseurs, à des effets réduits sur la motilité gastro-intestinale ou à la rétention urinaire, par rapport à la morphine, même si elle serait plus en lien avec une tolérance et à un sevrage plus élevé aux opioïdes (125). En cas d'utilisation prolongée, une large accumulation dans les tissus gras et musculaires peut avoir lieu, créant ainsi un risque de relargage tardif responsable d'une prolongation des effets sédatifs ; des augmentations des taux plasmatiques de fentanyl, après l'arrêt de son administration, ont ainsi été décrites. Des études expérimentales ont montré une augmentation de 25% de la concentration plasmatique de fentanyl à une température corporelle centrale de 32 ° C (126).

L'usage du paracétamol, en tant que co-analgésique des opioïdes, n'est pas stipulé dans notre protocole.

A notre connaissance, aucune étude ne fait l'analyse détaillée des posologies du midazolam et de son implication dans l'HT.

Dans les revues systématiques de la littérature, les thérapeutiques et le protocole utilisé varient considérablement (93) et les effets de la sédation et de l'analgésie sur le développement neurologique à long terme restent encore controversés. Les preuves sont insuffisantes pour une utilisation de routine de ces agents de sédation-analgésie au cours de l'HT (91). Par conséquent, une utilisation prudente pour atteindre le niveau de sédation-analgésie souhaité semble raisonnable. C'est pourquoi, nous avons analysé l'état de sédation-analgésie du nouveau-né, afin d'évaluer son bien-être.

V. Confort et bien-être du nouveau-né en HT

La recherche des différents scores cliniques au sein des diagrammes de soins, nous a permis d'observer que le bien-être, l'excès de sédation comme le défaut de sédation, ont été évalués principalement par le score COMFORT-B, à défaut de réalisation des autres scores dans la pratique quotidienne. Devant une cotation insuffisante, inférieure à 50%, des scores DAN et EDIN, nous avons choisi de ne prendre en compte que le score COMFORT-B dans l'évaluation de l'inconfort, soit un score COMFORT-B >17. Le score COMFORT-B était déjà défini de manière exclusive pour évaluer l'excès de sédation (COMFORT-B <11). Ce score était réalisé tout au long du protocole d'HT et même après la levée d'HT, tant que l'enfant était sédaté. Sa fréquence était le plus souvent de 3 à 5 fois par 24 h, ce qui peut correspondre à au moins une évaluation à chaque changement d'équipe soignante.

En se basant sur les scores COMFORT-B relevés, nous pouvons avancer que le protocole actuel ne permet pas de répondre à l'objectif d'une absence de douleur, sans excès de sédation dans la majorité des cas.

Les nouveau-nés sont rarement douloureux. Néanmoins, il a été identifié certains scores culminants au-delà des 23/30. Le défaut de sédation est retrouvé le plus souvent au premier jour de vie. Ainsi, 13,6% des patients ont des scores traduisant un inconfort. De plus, cet inconfort pourrait être sous-estimé par la trop faible réalisation des scores traitant spécifiquement de la douleur (EDIN, DAN). Ce constat motive à une particulière vigilance lors de l'initiation de l'HT et pourrait être optimisé par une prise en charge spécifique qui sera discutée ultérieurement. Cette douleur peut s'expliquer par le fait qu'il y ait une période d'adaptation à l'environnement hypothermie par le nouveau-né mais aussi à l'évaluation de la douleur par le personnel soignant. Il existerait alors une période d'ajustement pour la recherche de la dose optimale de sédation. Cela s'expliquerait par la variation interindividuelle du métabolisme de la sédation-analgésie, mais aussi une multitude de différences physiopathologiques d'origine maternelles et transplacentaires comme le volume de distribution variable selon les remplissages vasculaires maternels, la présence ou non d'une anesthésie générale pour la césarienne.

Si au deuxième jour, 10% des patients sont encore en défaut de sédation, le taux de défaut de sédation est inférieur à 3% dans les jours qui suivent, signe que la douleur est jugulée dans le temps.

Toutefois, notre étude montre surtout que plus de la moitié des patients, sur la globalité de la période étudiée, sont en excès de sédation, défini par le score COMFORT-B <11. Ceci est particulièrement marqué à l'initiation de l'HT et au dernier jour au décours duquel l'HT est progressivement levée.

L'excès de sédation à J1 pourrait s'expliquer par une posologie initiale trop importante, ou par une sédation préalable non prise en compte dans notre étude comme la prémédication à l'intubation, ou encore la sédation-analgésie débutée avant le transport. Les bolus de sédation également pourraient être incriminés puisqu'ils sont réalisés chez près de la moitié de l'effectif à l'initiation de l'HT, tout comme les antiépileptiques que nous évoquerons plus loin.

L'excès de sédation à J3 est particulièrement problématique, notamment pour l'issue de ce J3 correspondant à la levée de l'hypothermie. Il s'agit d'un moment redouté du protocole, où le nouveau-né peut convulser. Ces convulsions peuvent alors d'être masquées par une imprégnation aux benzodiazépines. De leur côté, les opioïdes sont susceptibles d'interférer avec des évaluations neurologiques précises et peuvent affecter l'interprétation des lectures d'aEEG. L'évaluation neurologique clinique réalisée, le plus précocement possible, pourrait être alors biaisée par cette imprégnation de sédation menant alors à tort à un examen neurologique jugé anormal. Ceci, à son tour, peut assombrir le tableau clinique global et retarder le pronostic (55).

Les nouveau-nés sont majoritairement évalués dans les cibles de la sédation-analgésie à J2 et à J4. Il existe cependant une très forte variation de l'état de sédation-analgésie pour un même individu sur les 4 périodes.

Devant la présence majoritaire de nouveau-nés en excès de sédation, nous avons cherché à voir si les pratiques de prescription avaient évolué au courant des années.

VI. Expérience acquise des années

Le maniement de la sédation-analgésie au cours de l'HT avait été actualisé en 2015 devant la présomption clinique d'excès de sédation. Le changement était marqué par l'introduction de la mention de baisse d'un tiers les posologies dans les 6 à 12h suivant le début du protocole. Avec l'expérience acquise des années, seule la dose de midazolam au premier jour de traitement a baissé de 14% par rapport à la dose recommandée par le protocole, ce qui est encourageant dans la mesure où les benzodiazépines n'ont pas d'effets antalgiques propres et représentent principalement l'effet hypnotique de cette combinaison de sédation-analgésie. Les posologies du fentanyl n'ont pas connu cette baisse quel que soit le moment du protocole. Ni le choix de l'opioïde, ni ses posologies n'ont différés avec l'expérience acquise. L'absence de baisse du fentanyl traduit la difficulté clinique d'appliquer un changement de pratique au quotidien. Ce dernier pourrait se faire plus aisément à l'aide d'un support d'évaluation et de diagramme décisionnel précis. Néanmoins, alors que la sédation-analgésie est convenue dans notre protocole depuis son instauration, il n'y a pas eu d'augmentation des posologies avec le temps à la différence des données de la littérature. L'étude américaine de Berube(123) rapporte une hausse de l'utilisation de ces agents avec une augmentation d'opioïdes de 38% à 68% et de benzodiazépines de 40 à 53% entre 2008 et 2015.

VII. Variations de doses

Nous avons constaté un ajustement des doses tout au long du protocole d'HT. Ces ajustements sont retrouvés principalement le premier jour de vie. D'une part, cette prédominance pourrait être probablement liée à la volonté d'obtenir un état de sédation satisfaisant le plus rapidement possible. D'autre part, les variations interindividuelles pharmacologiques pourraient également être une explication à la présence de ces multiples ajustements de posologie.

Sans surprise, nous assistons le plus souvent au début du traitement à une augmentation des posologies et à la fin du traitement à une diminution des médicaments. Au deuxième jour, il y a autant de nouveau-nés concernés par l'augmentation que la diminution des doses. Ce constat peut être mis en parallèle avec un état de sédation retrouvé majoritairement satisfaisant. La modulation de la sédation-analgésie permet donc d'obtenir une sédation adéquate au deuxième jour de vie.

La réalisation de bolus semble être envisagée dans notre étude comme une alternative à l'augmentation du débit continu de sédation-analgésie afin de s'abstenir d'une dose toxique au long cours. Ils sont utilisés particulièrement lorsque les nouveau-nés présentent un score témoignant de signes d'inconfort afin d'amener le nouveau-né dans une zone de confort le plus rapidement possible. Plusieurs particularités sont à noter concernant ces bolus. Tout d'abord, il s'agit majoritairement de bolus conjoints de midazolam et de fentanyl. De plus, la prescription de bolus ne s'associe pas à l'ajout d'autres médicaments antalgiques comme le paracétamol par exemple. Enfin, ces bolus ne sont pas toujours accompagnés d'une augmentation de la posologie utilisée en continue. Ainsi, il apparaît que les bolus ne doivent pas substituer une sédation-analgésie continue bien menée et ce d'autant que les patients ayant bénéficié de plus de bolus sont ceux ayant présenté le plus de syndrome de sevrage. Une étude comparant les augmentations de perfusions continues à des bolus pourrait confirmer cette donnée. Nous constatons une augmentation inattendue dans certaines situations des doses après l'arrêt de l'HT au quatrième jour pouvant même partiellement expliquer l'excès de sédation retrouvé tout au long de la période étudiée y compris à la levée de l'HT. Pourtant, les diminutions des sédations sont retrouvées tout au long du protocole, témoignant d'une volonté de ne pas sédaté par excès les nouveau-nés.

Afin de connaître la motivation de ces modifications de posologie, nous avons cherché à identifier si ces variations suivaient un score clinique hors norme ou une autre cause.

La justification des variations de doses s'appuie principalement sur les scores cliniques, cependant il persiste des variations injustifiées, principalement après la levée du traitement. Les diminutions y sont non justifiées dans la moitié des cas. Ce résultat correspond à la levée progressive

des sédations. Elle est motivée par l'objectif de réveil du nouveau-né dans le but de réaliser une évaluation neurologique la plus fiable possible mais aussi de l'amener le plus rapidement possible vers l'autonomie respiratoire, celle-ci étant plus accessible sans ou avec peu de sédation.

Notre analyse n'a pas permis de retrouver une justification aux augmentations dans un quart des cas, à la fin de la période étudiée. Ceci est d'autant plus surprenant que les nouveau-nés sont encore majoritairement jugés en excès de sédation.

Les scores cliniques sont encore faits mais de manière moins fréquente après la fin de l'HT témoignant d'une négligence à l'argumentation des variations des doses, alors même que les nouveau-nés sont encore en excès de sédation, ce qui n'est pas dénué de conséquences comme nous l'évoquerons plus loin. L'attitude bienveillante et pratique des soignants en est sûrement la raison, mais l'absence de justification reste contestable à l'heure où le versant médico-légal de nos pratiques est en pleine expansion.

Pour aller plus loin dans notre réflexion, nous avons voulu savoir si certains déterminants liés à la population, à la gravité de la population ou d'autres facteurs médicaux pouvaient être mis en évidence comme pouvant influencer l'état de sédation.

VIII. Déterminants de l'état de sédation-analgésie

Notre première hypothèse était que la **sévérité de l'anoxo-ischémie** et de ce fait de l'atteinte cérébrale pouvait conditionner l'état de sédation-analgésie. Le score de Sarnat était effectivement significativement différent dans les 4 groupes d'étude lorsqu'on s'intéresse à la période d'HT uniquement (3 premiers jours). L'EAI évaluée initialement sévère se retrouvait plus dans le groupe des nouveau-nés normo-sédatisés, de même que l'EAI modéré se retrouvait de manière prédominante dans le groupe en défaut de sédation. Cette répartition pourrait s'expliquer par le fait que les nouveau-nés présentant une asphyxie moins sévère sont plus réactifs à leur environnement et aux stimulations à l'instar des nouveau-nés ayant un score de Sarnat I qui présentent une hyperréactivité aux stimulations.

Les nouveau-nés présentant des formes d'EAI plus sévères sont souvent cliniquement moins réactifs, ils se retrouvent majoritairement dans le groupe des nouveau-nés normo-sédatisés.

Que ce soit sur la période stricte d'HT (3 jours) ou l'ensemble de la période de sédation-analgésie (4 jours), le **tracé d'EEG** initial aussi avait une tendance à distinguer les niveaux de sédation. Le groupe en excès de sédation comptait une majorité d'EEG anormaux ou présentant des crises convulsives infra cliniques. Rien qu'une suspicion de convulsions motivera le clinicien à délivrer un antiépileptique dans un contexte d'anoxo-ischémie. De plus, elle permettra de classer la gravité de l'EAI en stade sévère (Sarnat III). L'administration des **antiépileptiques** joue, sans surprise, un rôle dans l'état de sédation s'accompagnant d'un score témoignant d'un excès de sédation. Dans nos centres, bien que la phénytoïne soit tout aussi efficace, le phénobarbital représente le traitement de première intention (127). Le traitement de crises convulsives lors de l'HT a montré une amélioration des résultats neuro-développementaux à long terme qui sont plus graves chez les nouveau-nés atteints d'EAI, indépendamment de la gravité de l'EAI (128). Cette stratégie reste encore de mise malgré une récente analyse Cochrane qui suggère que les données actuelles sur les options de traitement des crises néonatales ne sont pas suffisantes en taille et en puissance pour détecter des réductions cliniquement importantes de la mortalité et des déficiences neurodéveloppementales graves (129). Le fait que les nouveau-nés recevant des antiépileptiques soient plus en excès de sédation peut s'expliquer par les propriétés sédatives de cette classe de médicaments mais aussi par la pharmacocinétique de ces thérapeutiques. Les taux plasmatiques et la demi-vie du phénobarbital, lorsqu'ils sont administrés pour traiter les convulsions néonatales, sont plus élevés chez les nouveau-nés soumis à une hypothermie thérapeutique que chez les nouveau-nés normothermiques (130). Le phénobarbital est inducteur enzymatique du cytochrome P3A (CYP3A) pouvant interférer avec d'autres médicaments, comme le midazolam par le biais de son métabolite hépatique, le 1-hydroxy-midazolam, dont la clairance est augmentée d'un facteur 2,3 d'après Favié et al. (131).

La prise en charge anticonvulsivante n'est pas encore codifiée. La prescription ne doit pas être systématique, ni être poursuivie si elle n'est pas nécessaire. Il convient de réévaluer son intérêt chaque

jour. Il pourrait être opportun de discuter d'une nouvelle stratégie thérapeutique avec l'utilisation d'agents anticonvulsivants de première ligne non inducteurs CYP3A afin de réduire les doses de midazolam, surtout s'il veut être augmenté à visée anticonvulsivante (131), d'autant que rien n'indique que le phénobarbital améliore le bénéfice de l'HT chez les nourrissons atteints d'EAI (132).

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'usage et en particulier les **doses de sédation-analgésie**, comme facteur influant sur l'état de sédation. La gestion du midazolam et du fentanyl a été finement analysée et rapprochée de l'état de sédation. Notre postulat initial était qu'il y ait une relation de cause à effet entre les doses et l'état de sédation, mais au contraire notre étude relève que les doses cumulées de sédation-analgésie n'ont pas d'influence sur l'état de sédation sur l'ensemble de la période étudiée. Si cela semble vrai pour la période de l'HT, cela est moins certain au-delà de H72. Il convient d'être vigilant, particulièrement au-delà de la fin de l'HT, à bien adapter les doses de sédation-analgésie, car celles-ci conditionnent de manière ponctuelle l'état de sédation et donc l'éveil du nouveau-né.

Une moins bonne **clairance des médicaments** aurait pu être incriminée dans le niveau de sédation, mais ni l'insuffisance rénale, ni l'insuffisance hépatocellulaire n'interviennent comme déterminants. Ceci contraste avec les données de la littérature qui rapportent qu'une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatocellulaire secondaire à une hypoperfusion retarde la dégradation et le métabolisme des médicaments utilisés dans la sédation-analgésie tout comme chez l'adulte lors d'un arrêt cardiaque (133). L'hypothermie thérapeutique n'est pas sans conséquence sur la pharmacologie des médicaments utilisés tant sur la pharmacocinétique que la pharmacodynamique modifiées au cours de l'HT (80–82). Au niveau hépatique, Il a été prouvé que l'application d'une hypothermie légère à modérée diminue la clairance systémique des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 entre environ 7% et 22% par degré Celsius en dessous de 37 ° C (134). Sur le plan rénal, l'HT peut réduire la clairance rénale en diminuant la perfusion rénale et la filtration glomérulaire ultérieure, mais également en modifiant la sécrétion tubulaire et la réabsorption. En plus de l'effet propre de l'HT, il est admis que dans les premiers jours de vie, la fonction rénale est sous-développée et que nous observons au cours des premières semaines de vie, une augmentation constante de la fonction rénale (135,136). A cela

peut s'ajouter la modification de la pharmacocinétique des médicaments administrés à ces nouveau-nés due à une défaillance multi viscérale liée à une hypoxie-ischémie (137,138). Indirectement, l'étude de Selewki montrait que la présence d'une insuffisance rénale aigue au cours de l'HT était indépendamment associé à la morbi-mortalité mais qu'elle restait prédictive de la durée prolongée de la ventilation mécanique et du séjour prolongé en unité de soins intensifs de néonatalogie (139).

L'**usage du paracétamol** est associé à l'état de sédation normal à J1. Son utilisation n'est que très peu réalisée, or la co-analgésie du paracétamol et des opioïdes est une stratégie de première intention qui mérite plus d'attention.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'état de sédation alors ne serait pas uniquement lié à la gravité de l'état neurologique au départ. Une **origine iatrogène** pourrait alors expliquer ce niveau de sédation. La présence de **transfusions de produits sanguins labiles (PSL)** est un élément discriminatif durant tout le protocole et indépendamment pour chaque jour. Bien que la transfusion n'ait pu se faire qu'à l'admission, une majorité de ces nouveau-nés transfusés se retrouve dans le groupe des excès de sédation. L'influence des PSL sur l'état de sédation est difficile à expliquer. Elle pourrait toutefois être corrélée à la gravité de la pathologie du nouveau-né plus enclin à recevoir des PSL, par l'étiologie (hémorragie de Benkiser ou transfusion fœto-maternelle) ou par une défaillance organique secondaire (CIVD). Néanmoins, une autre hypothèse serait la présence d'un biais dans le poids donné aux transfusions : le type de transfusion et le nombre de transfusion n'a pas été détaillé, seule la présence d'au moins une transfusion, quel que soit le type, a été relevé. A notre connaissance, aucune étude n'a analysé la présence des transfusions chez le nouveau-né mis en HT, ne nous permettant pas de conclure.

IX. Conséquences imputables à l'état de sédation.

Le délai de sortie d'hospitalisation est lié aux états de sédation extrêmes, quel que soit la période étudiée. Cependant, les conséquences liées à l'état de sédation sont plus importantes lorsque nous étudions précisément la période allant jusqu'à la levée de la sédation-analgésie, dépassant la levée de

l'HT. En effet, de l'état de sédation global jusqu'à la levée des sédations va dépendre l'évolution à court terme du nouveau-né. L'état de sédation est corrélé au délai d'extubation, au délai d'autonomie respiratoire, d'autonomie alimentaire et au délai de la sortie de réanimation et ainsi que de l'hospitalisation. Le groupe en excès de sédation semble donc plus lent à acquérir ses compétences. Cela pourrait s'expliquer soit par la sévérité de la maladie retardant les étapes d'autonomisation ou plus probablement aux vues des scores cliniques et des doses de sédation et analgésie encore utilisées en fin d'HT, d'un usage encore important d'opioïdes et de benzodiazépines provoquant un besoin de support ventilatoire plus prolongé. Ceci est concordant avec les résultats exposés dans l'étude américaine qui montraient que les nouveau-nés ayant reçu des opioïdes seuls ou en association avec des benzodiazépines après la naissance étaient significativement plus susceptibles de nécessiter un soutien respiratoire non invasif ou une ventilation mécanique, par rapport aux nouveau-nés non exposés (123). Quoiqu'il en soit, cela engendre un impact économique mais aussi humain avec notamment le lien relationnel qui peut se voir entravé par la séparation prolongée entre le nouveau-né et ses parents.

Si l'examen clinique de sortie est influencé par l'état de sédation principalement après levée de l'hypothermie, les résultats de l'IRM ne le sont pas. L'examen neurologique à la sortie serait donc plus le reflet d'une sédation résiduelle que d'une analyse neurologique réellement inquiétante.

X. Perspectives

L'évaluation de la douleur et le maintien du bien-être du nouveau-né sont devenus indissociables de la prise en charge de l'enfant quel que soit sa pathologie. Les altérations de conscience, d'une part par les potentielles lésions de la souffrance anoxo-ischémique et d'autre part par la sédation-analgésie mal équilibrée, encore de mise dans notre prise en charge alsacienne, rendent ces objectifs délicats.

Il en va des conséquences à court terme mais aussi potentiellement du pronostic à long terme, d'assurer la sédation-analgésie la plus optimale possible, sans excès ni défaut de sédation.

Dans le cadre de l'évaluation de la douleur, le score COMFORT-B est le score le plus réalisé dans les 2 unités de réanimation néonatale et permet de manière prépondérante d'adapter les débits de sédation-analgésie. Nous nous sommes déjà posé la question de son exclusivité, de sa temporalité et aussi de son caractère subjectif imputable à tout score d'hétéro-évaluation. L'absence de réalisation des scores EDIN et DAN, traitant essentiellement de la douleur aigüe manque à l'évaluation isolée de l'inconfort du nouveau-né sédaté. En effet, si l'évaluation de la douleur plus prolongée semble bien effectuée par le score de COMFORT- B, celle de la douleur aigüe engendrée par un soin n'est pas assez retransmise dans notre étude. Ces processus douloureux aigus semblent pourtant exister dans notre cohorte, comme en atteste le recours important aux bolus. Aussi, bien que traduisant la douleur prolongée, ce score se limite généralement à l'évaluation d'un moment précis. Ces scores sont effectués le plus souvent au décours d'un soin. La cotation du score va probablement être influencée par le déroulement du dernier soin, celui-ci ne sera pas le reflet de la sédation en dehors des stimulations. Même en l'absence de stimulations reconnues douloureuses, un soin de nursing comme un changement de couche peut être considéré comme inconfortable voire douloureux, ce qui nous incite à encore plus de prudence quant à la gestion de l'analgésie chez ces patients vulnérables lors des soins (125). L'évaluation à un autre moment, dépourvu de stimuli ou de soin, pourrait permettre une analyse plus fine de l'état de sédation et donc une meilleure interprétation des scores cliniques.

Une autre piste serait de diversifier les scores, pour une évaluation plus reproductible et plus objective. Il existe de nombreux scores plus ou moins adaptés à la réanimation, à l'enfant silencieux ou endormi. Une récente étude norvégienne a montré la mise en œuvre de l'outil N-PASS, dans l'évaluation de la douleur et de la sédation dans les services de soins et réanimation de niveau III, avec succès pour l'évaluation de la sédation de l'enfant mais aussi dans le vécu infirmier (140).

Les scores cliniques d'inconfort se basent le plus souvent sur des mouvements de la face. Stevens rapporte par ailleurs que l'inconsolabilité, les grimaces faciales, le froncement des sourcils, le

plissement des yeux sont aussi des paramètres comportementaux de la douleur chez les nouveau-nés atteints de lésions cérébrales sévères, mais il évoque également l'idée qu'il faudrait d'avantage se baser sur les paramètres physiologiques comme l'augmentation ou les fluctuations de la fréquence cardiaque (FC) (141).

L'évaluation des constantes hémodynamiques pourrait enrailler le caractère subjectif des scores. Elle a aussi l'avantage d'apporter un monitoring continu de l'état de sédation. Cependant, la FC est abaissée dans l'HT, sans compter que les nouveau-nés ayant une EAI sévère peuvent avoir une dysautonomie neurovégétative, compliquant l'interprétation des signes physiologiques de la douleur, comme la tachycardie ou l'hypertension. La dissociation des réponses douloureuses corticales et comportementales chez le nouveau-né au cours d'un stress élevé ajoute une complexité de la quantification de la nociception. D'une manière totalement objective, Hoffmann a mené une étude sur un seul cas d'HT en évaluant la présence de douleur par algésimètre à conductance cutanée. Cette méthode, utilisée depuis 10 ans chez le prématuré notamment, permet la mesure de l'augmentation de la conductance cutanée via les glandes sudoripares, dépendantes du système nerveux sympathique, activé au cours du stress ou de la nociception. Cette méthode de mesure, a montré la présence de stress et de douleur lors de la période d'HT comme de levée de l'HT, et particulièrement sans corrélation avec les échelles de la douleur utilisées classiquement (NPASS, ALPS1, Comfort Neo Scale, Comfort Behavior Scale, Prechtl's scale) (59). Cette seule étude rend difficile l'usage de la conductance cutanée de façon systématique en cas d'HT. Un autre moyen d'évaluation de la douleur est l'étude de la réactivité du rythme cardiaque. Il existe un monitoring continu de ce paramètre qui est déjà utilisé par certaines équipes dans l'évaluation du confort des patients en néonatalogie. Il n'existe néanmoins à ce jour, à notre connaissance, aucune étude montrant ces preuves dans l'HT.

L'avenir devrait tendre vers une optimisation de la prise en charge de la douleur par une évaluation continue et monitorée. La perception du soignant étant cruciale et irremplaçable, cette évaluation devra être complétée par la réalisation de scores cliniques répétés. Le score clinique idéal dans la gestion de la sédation dans l'HT n'est pas encore connu même si le score N PASS semble

prometteur. Une meilleure évaluation permettra probablement une gestion de la sédation-analgésie plus rapide, plus efficace et plus adaptée. Celle-ci pourrait se faire de manière autonomisée par le soignant en charge de l'enfant, en suivant un diagramme décisionnel permettant particulièrement une meilleure gestion de la douleur dans le premier jour de l'HT. Celle-ci pourrait être obtenue par une pompe à morphine médiée par l'infirmière. Par la suite, le challenge resterait présent une fois l'antalgie obtenue. Il convient de trouver la sédation minimale permettant le confort du patient sans excès de sédation. Pour cette partie plus précisément, l'optimisation des soins devrait passer par une formation et une sensibilisation des soignants aux signes d'inconfort et de douleur, spécifiquement dans l'HT. Il conviendrait également de souligner l'importance de maintenir une vigilance sur l'état de sédation des patients et son évaluation au-delà des trois jours d'HT. La présentation des différents matériels et scores cherchant à évaluer l'état de sédation et l'inconfort de l'enfant devrait être réexpliquée aux soignants tout comme l'intérêt d'une sédation au plus juste. L'élaboration d'un protocole de gestion de la douleur spécifiquement dans le cadre de l'HT pourrait comme cela a déjà été démontré dans d'autres études être associé à une variation moindre des doses journalières médianes d'opioïdes et à une fréquence plus faible d'augmentation progressive de la dose d'opioïdes chez les patients ventilés (142).

CONCLUSIONS

Notre étude menée chez 110 nouveau-nés, ayant bénéficiés d'un traitement par hypothermie pour une EAI en Alsace entre 2011 et 2018, visait à évaluer spécifiquement leur bien-être et l'ajustement de leur sédation-analgésie. Le protocole de sédation-analgésie actuel mis en place lors d'une HT dans les services alsaciens de réanimation néonatale ne semble pas optimal. Basés sur l'analyse du score de COMFORT-B, nos résultats montrent que si peu de nouveau-nés sont dans les seuils de douleur, plus de la moitié sont en excès de sédation. Cela est influencé tout particulièrement par l'usage d'antiépileptiques. Ce constat n'est pas sans conséquence puisque l'excès de sédation engendre une durée d'hospitalisation significativement plus longue. Dans ce cas, le plus souvent, l'examen neurologique de sortie est décrit alors comme anormal et ce indépendamment de la gravité de l'EAI. Un excès de sédation dans les deux premiers jours d'hypothermie est associé à un retard à l'extubation et à une autonomie respiratoire plus tardive.

Les doses de fentanyl peuvent dépasser les seuils préconisés par notre protocole de sédation-analgésie, alors même qu'il existe des craintes sur la toxicité des morphiniques pour le développement ultérieur du nouveau-né. Si le protocole actuel préconise une diminution systématique des doses de sédation-analgésie de 6 à 12h suivant l'initiation de l'HT, celle-ci n'est pas formellement respectée.

L'excès de sédation ne semble pas dépendant de la clairance du médicament, ni des posologies employées, ni des doses cumulées. Il semble donc plus lié à un ajustement inadéquat des posologies à la clinique. Même si les modifications de doses sont principalement guidées par les variations du score clinique COMFORT-B, un quart d'entre elles se font encore sans motif identifiable. Le score COMFORT-B permet de distinguer les deux extrêmes du bien-être, mais n'est sans doute pas suffisant ni exclusif dans l'appréhension et l'évaluation de la douleur et de l'inconfort. Les scores cliniques spécifiques de la douleur actuellement préconisés sont insuffisamment réalisés et répétés pour un ajustement optimal des doses de sédation-analgésie. La réalisation d'autres scores, comme les échelles NFCS ou encore N-PASS qui semblent prometteurs, pourrait optimiser l'appréciation clinique.

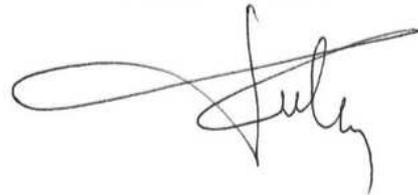
L'usage d'un monitoring continu de la douleur comme la mesure de la conductance cutanée ou l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque, pourrait être un autre moyen plus objectif d'évaluation de la douleur.

Le défaut d'analgésie-sédation observé au premier jour invite aussi à une amélioration des pratiques médicales et paramédicales pour les nouveau-nés bénéficiant d'une HT. Dès les premières heures de vie, la priorité est une analgésie efficace. Une titration morphinique voire l'utilisation d'une pompe à morphine médiée par l'infirmière ou NCA (Nurse Controlled Analgesia) permettrait de ne pas laisser de place à l'installation potentielle de la douleur. Le paracétamol pourrait être plus largement prescrit et pourrait jouer son rôle d'épargne morphinique. Une fois le confort de l'enfant obtenu, une particulière vigilance de l'équipe soignante sur le degré de sédation est nécessaire afin d'adapter au mieux ces thérapeutiques. Ceci passe par une formation et une sensibilisation des personnels soignants sur les signes de douleur et d'inconfort spécifiquement ressentis par le nouveau-né en HT. La mise en place d'un diagramme décisionnel de prise en charge antalgique, basé sur la réalisation de scores multiples et répétés, et ce même en dehors des soins, pourrait affranchir du risque de sur-sédation.

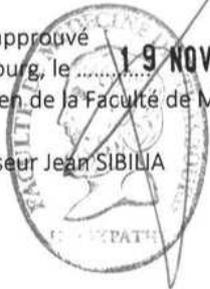
La préservation du confort des enfants demeure une priorité mais il est essentiel d'être vigilant à ne pas induire une sur sédation, potentiellement néfaste. Diverses stratégies sont proposées lors de ce travail et leur mise en place pourraient être évaluées ultérieurement. De plus, une meilleure connaissance neuroscientifique des liens entre hypothermie et douleur serait bénéfique.

VU
Strasbourg, le 15/11/19
Le président du Jury de Thèse

Professeur Pierre KUHN



VU et approuvé
Strasbourg, le 19 NOV. 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILLA



ANNEXES

ANNEXE 1 : Protocole régional d'hypothermie thérapeutique (Réseau « Naitre en Alsace ».)



Protocole régional de néonatalogie

Anoxo-ischémie néonatale et hypothermie contrôlée

Version validée par la commission de travail des protocoles de néonatalogie le 30/07/2015

Rédacteur : Dr B. ESCANDE, médecin coordinateur

Groupe de travail : D. ASTRUC (CHU Strasbourg), L. CEVALLOS (CI Ste Anne Strasbourg), M. JERNITE (CMCO, CI Ste Anne), O. MONROY (CHU Strasbourg), J. NAKLEH (CH Mulhouse), M. SIDLOVSKI (CH Haguenau), C. ZORES (CHU Strasbourg)

Champ d'application

Ces recommandations concernent les nouveau-nés de plus de 36 SA nés dans un contexte d'anoxo-ischémie en Alsace.

Les personnels concernés sont les pédiatres, anesthésistes, sages-femmes, puéricultrices, infirmières, intervenant auprès de nouveau-nés.

Rationnel

L'encéphalopathie hypoxo-ischémique est présente chez 1 à 4/1000 naissances dans les pays développés. Elle reste une cause importante de lésions cérébrales à la naissance : 15 à 25% de décès et 25 à 30% de séquelles neurologiques majeures chez les survivants.

Objectifs de l'hypothermie contrôlée (HC) : obtenir un effet neuroprotecteur permettant d'améliorer le devenir à long terme des nouveau-nés souffrant d'une encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale (EAI).

Intérêt de l'hypothermie, démontré par différentes études.

Physiopathologie de l'EAI

L'asphyxie néonatale sévère entraîne une carence énergétique cérébrale d'évolution triphasique :

- phase aigüe : la baisse du débit sanguin cérébral entraîne un déficit énergétique primaire et une activation du processus de mort cellulaire (nécrose et/ou apoptose)
- phase de reperfusion par restauration du DSC évoluant en 2 périodes :
 - phase latente de restauration de la réserve énergétique (durée 30 à 60 minutes),
 - puis phase de défaillance énergétique secondaire avec défaillance du métabolisme oxydatif mitochondrial, œdème cellulaire cytotoxique et augmentation des neurotransmetteurs neuroexcitateurs (convulsions) et des médiateurs de l'inflammation.

Cette dernière phase peut aboutir à une mort cellulaire retardée et durer plusieurs jours.

La sévérité de la phase de défaillance énergétique secondaire est fortement corrélée au devenir neurologique à 1 et 4 ans.

L'efficacité d'une thérapie neuroprotectrice dépend essentiellement du moment de son initiation et de sa durée.

Mode d'action de l'hypothermie contrôlée :

- réduction du métabolisme énergétique cérébral
- diminution de la production et de l'accumulation de radicaux libres et d'acides aminés excitateurs
- diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires
- inhibition des mécanismes menant à l'apoptose

Principe de fonctionnement de l'hypothermie

- Protection cérébrale par le froid
- Nécessite une mise en hypothermie 33,5°C dans les 6 heures suivant la naissance
- Pour une durée de 72h minimum
- Chez un nouveau-né de plus de 36 SA
- Suivant les critères d'inclusion suivants
- Evaluation clinique et EEG, levée progressive de l'hypothermie de 0,2°C par heure
- Remise en hypothermie si convulsions au cours du réchauffement

Critères d'inclusion A + B (+C dans la mesure du possible, notamment en journée)

A : Nné > 36 SA ET PN> 1800 g naissant dans un contexte d'asphyxie périnatale avec au moins UN des critères suivants

1. APGAR ≤ 5 à 10 min de vie
2. nécessité de ventilation assistée (ventilation endotrachéale ou au masque facial) à 10 mn de vie
3. Acidose métabolique sévère avec un pH < 7 au cordon ou dans la 1^{ère} heure de vie, et/ou BD ≥ 16 mmol/l au cordon ou dans la 1^{ère} heure de vie, et/ou des lactates > 11mmol/l au cordon ou dans la 1^{ère} heure de vie (art, veineux ou capillaire)

B : Encéphalopathie modérée à sévère : score de SARNAT (annexe 1)

Atteinte des fonctions corticales : léthargie (réponse aux stimulations réduite) ou coma (réponse aux stimulations absente) avec au moins UN des critères suivants

1. Hypotonie globale ou limitée à la partie supérieure du corps
2. Reflexes anormaux : Moro faible ou absent, ou anomalie de l'oculomotricité ou pupillaire (myosis ou mydriase aréactives)
3. Absence de succion
4. Convulsions cliniques

C : EEG standard à 8 électrodes pendant 30 minutes ou EEG d'amplitude réalisé à au moins une heure de vie et après 30 min d'un traitement par gardénaïl : anomalie de tracé de fond avec UN des critères péjoratifs d'EEG standard ou d'aEEG

1. EEG standard
 - Tracé paroxystique sans figure physiologique (burst suppression)
 - Tracé très pauvre enrichi de quelques ondes thêta
 - Tracé inactif
 - Activité critique continue
2. aEEG (voir annexe 2)
 - Tracé discontinu modérément anormal (limite inférieure < 5µV et limite supérieure > 10 µV)
 - Tracé discontinu sévèrement anormal (limite inférieure < 5µV et limite supérieure < 10µV)
 - Tracé paroxystique type suppression burst
 - Activité critique continue

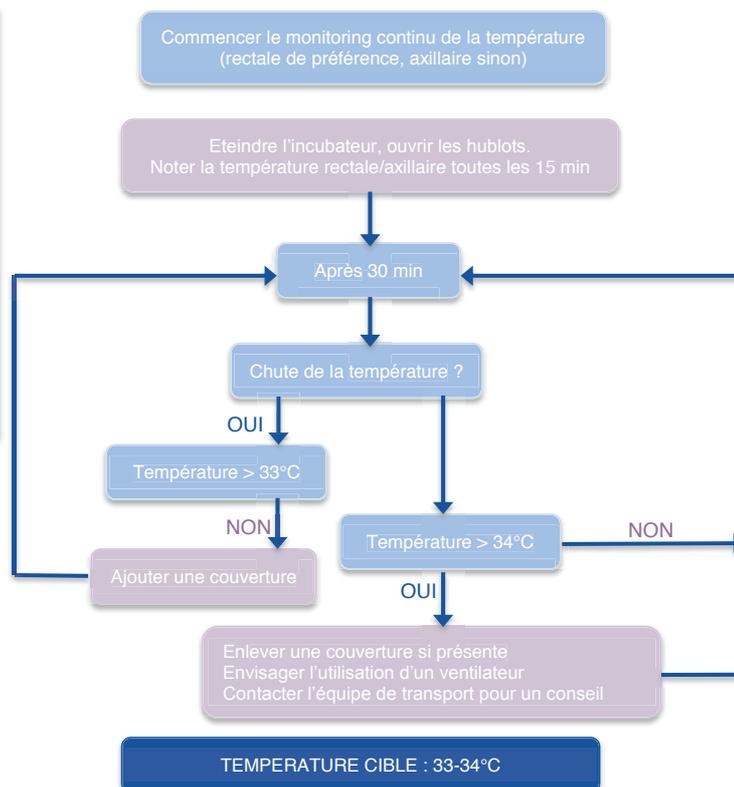
Si les critères A + B (+C) sont réunis : mise en place de l'HC avant H6 poursuivie pendant 72 heures.

Deux centres sont habilités à mettre en place une hypothermie en Alsace :

- Service de réanimation néonatale de l'Hôpital Hautepierre à **Strasbourg** :
 - N° à contacter : 03.88.12.77.57 ou 58
- Service de réanimation néonatale de l'Hôpital du Hasenrain à **Mulhouse** :
 - N° à contacter : 03.89.64.68.88 (06.34.38.92.39)
- Transport néonatal :
 - N° réanimation néonatale Strasbourg

Conditionnement et transport du nouveau-né

- Eteindre la couveuse et ouvrir les hublots
- prendre en charge une détresse vitale surajoutée (ex : détresse respiratoire, trouble hémodynamique...)
- Si possible, ne pas sédaté
- Pas de traitement anticonvulsivant « préventif »
- Attention : l'hypoxo-ischémie en elle-même entraîne une hypothermie
↳ Pas de refroidissement actif d'emblée
- Surveiller T° rectale par 15 min
- Information des parents : Hypothermie = recommandations de la SFN, et de l'ILCOR 2010



D'après UK TOBY Cooling Register (<http://www.npeu.ox.ac.uk/tobyregister>)

Mise en place de l'hypothermie contrôlée

A l'arrivée au service de réanimation néonatale :

- traitement d'une détresse vitale surajoutée
- évaluation neurologique et vérification des critères d'inclusion
- vérification de l'absence de contre-indications :
 - AG <36SA
 - anomalie congénitale majeure
 - collapsus ou syndrome hémorragique non contrôlé
 - lésions traumatiques
 - poids < 1800g

Objectifs :

= maintenir une température centrale entre 33 et 34°C pendant 72 heures.

Débuter le plus tôt possible avant H6

Refroidissement très rapide

Nécessite une sédation profonde (Midazolam, fentanyl, +/- kétamine en IVC)

Conditionnement

- ✓ Monitoring cardio-respiratoire
- ✓ Intubation et ventilation assistée si non encore fait
- ✓ Mise en place d'un cathéter central : KTVO (double voie) ou KTC
- ✓ Mise en place d'une sonde urinaire
- ✓ Ne pas utiliser de PCO2 transcutanée

Installation du Criticool® :

- Mise en place d'une sonde de température rectale
- Mise en place d'une sonde de température de surface au niveau HEPATIQUE

Attention : bien mettre une compresse sur le capteur de surface en contact avec la cape d'hypothermie

- Mettre l'enfant sur la cape, en enveloppant les membres (2 tailles selon le poids)

Attention : éviter de croiser les pans de la couverture et de comprimer l'enfant

- Régler la température souhaitée 33°5 (normalement déjà programmée)
- Mettre en mode refroidissement (le flocon de neige)
- Allumer le Criticool®
- Ne pas envelopper la tête, la laisser posée sur la cape
- Surveiller l'apparition d'escarre
- Pour les soins, n'ouvrir que la partie de la cape concernée pas les soins

Traitements médicamenteux et transfusions sous hypothermie

Augmentation de la clairance hépatique des médicaments (morphine, curares, anti-convulsivants).

Peu de modification de la concentration des médicaments ayant un métabolisme rénal.

- Sédation/analgésie
 - ✓ MIDAZOLAM 100µg/kg/h
 - ✓ et FENTANYL 1 µg /kg/h

*diminuer les posologies d'1/3 environ au bout de 6 à 12 heures,
et adapter en fonction des grilles de douleur (Comfort scale)*

- Antiépileptique

En cas de convulsions, débiter les antiépileptiques aux posologies habituelles.

Commencer par du Phénobarbital (GARDENAL®) dose de charge (20 mg/kg)

Puis dose d'entretien (5 mg/kg/j)

Puis en cas de persistance des crises, faire selon le protocole états de mal épileptique.

- Antibiotiques

Débiter un traitement antibiotique de principe, même si il n'a pas été constaté d'augmentation des infections en cas de mise en hypothermie. Par contre, on constate une diminution de l'immunité chez ces enfants.

- ✓ CEFOTAXIME 50 mg/kg/8h
- ✓ AMIKACINE 15 mg/kg/j

- Protecteurs gastriques

Pas d'OMEPRAZOLE en systématique. Son efficacité dans cette indication n'a pas été démontrée.

- Besoins de base et électrolytes

Apport hydrique total de 60 ml/kg/j à J1

Apports glucido-protidiques habituels chez un nouveau-né

Electrolytes :

- Sodium 2 à 3 mEq/kg/j
- Potassium
 - à adapter en fonction de la reprise de la diurèse et de la fonction rénale
 - Environ 2 à 3 mEq/kg/j
 - Effectuer des recharges avec prudence, si kaliémie < 3,2 mmol/l, du fait du risque d'hyperkaliémie lors du réchauffement
- Hypocalcémie
 - plus fréquente du fait de l'asphyxie et non pas majorée par l'hypothermie
 - attention aux recharges excessives de Calcium associées à l'hypothermie, car risque de cytotéatonecrose très étendue
 - tolérée une hypocalcémie jusqu'à 2,2 mmol/l

- Hypomagnésémie

plus fréquente du fait de l'asphyxie et non pas majorée par l'hypothermie

- Remplissage vasculaire et inotropes

Le remplissage vasculaire va être guidé par des échographies cardiaques répétées.

En cas d'hypovolémie, remplir avec des cristalloïdes 20 ml/kg.

Si insuffisant pour maintenir des pressions artérielles correctes, ajouter des inotropes en commençant par la DOPAMINE à 5 μ g/kg/min.

- Transfusions

L'hypothermie entraîne un allongement du TP et du TCA, ainsi qu'une thrombopénie. Mais il n'a pas été constaté de majoration du risque hémorragique.

Transfusions :

- PFC si TP < 40 %
- CPA si plaquettes < 80 000/mm³

Surveillance et complications

- hémodynamiques :

Hypotension artérielle nécessitant parfois le recours aux inotropes.

Bradycardie sinusale liée à l'hypothermie (diminution de 14 bpm par degré Celsius en l'absence d'inotropes).

- respiratoires :

Modification **pCO₂** : la capnie mesurée à 37°C surestime la capnie mesurée à 34°C d'environ 4% par degré centigrade.

- Corriger la température sur la machine à gaz du sang lors de l'analyse
- En cas, d'impossibilité, multiplier par un coefficient de 0,83 la PCO₂ pour une température de 33,5°

HTAP : pas plus fréquente en cas d'hypothermie. Sa présence est plutôt corrélée à l'asphyxie périnatale. Traitement par NO.

- humidification :

L'hypothermie induit une augmentation du risque de bouchon muqueux intra-trachéal et bronchique.

Nécessité de régler les humidificateurs à 37° pendant la durée de l'hypothermie.

Aspirations bronchiques fréquentes sans trach-care (difficultés en cas d'aspirations épaisses).

- convulsions :

Surveiller l'apparition ou la reprise de convulsions afin d'adapter le traitement en fonction du protocole correspondant.

Surveillance paraclinique

- NFS, GDS, lactates, hémostase, bilan hépatique et rénal, ionogramme sanguin /6h
- Dosages médicamenteux (antibiotique et anti-épileptiques) quotidiens
- aEEG en continu ou EEG standard dès que possible et à renouveler au moins 1x/j
- Imagerie cérébrale (ETF, IRM)
- Surveillance échographie cardiaque régulière

Principe de réchauffement

Réchauffement très lent de 0,4°C/h jusqu'à normalisation de la température

Principe :

- programmer l'augmentation de la température cible 33°5 →35°
- par palier de 0,2°/30min
- en vérifiant la température centrale toutes les 30 min et en s'adaptant à la température
- si des convulsions réapparaissent repartir en hypothermie rapidement

Références :

- Recommandations experts, SFN, JNN 2010
- Soins aux nouveau-nés, *Avant, pendant et après la naissance*, J. Laugier, JC Rozé; ed Masson, 2002
- N. Bednarek, L'EEG d'amplitude: description, application, avantages et inconvénients, *Archives de Pédiatrie* (2008) vol15, n8, 1326-1331
- H.J. ter Horst, C. Sommer and K.A. Bergman *et al.*, Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates, *Pediatr Res* 55 (2004), pp. 1026–1033
- N. al Naqeeb, A.D. Edwards and F.M. Cowan *et al.*, Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography, *Pediatrics* 103 (1999), pp. 1263–1271
- M. Thorensen, Supportive Care During Neuroprotective Hypothermia in the Term Newborn : Adverse Effects and Their Prevention, *Clin Perinatol* 35 (2008) 749-763
- F. Groenendaal, A.J. Brouwer, Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia, *Early Human Development* 85 (2009) 73-76
- S. Sarkar, J D. Barks, Systemic complications and hypothermia, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 15 (2010) 270-275
- J D. Barks, Technical Aspects of Starting a Neonatal Cooling Program, *Clin Perinatol* 35 (2008) 765-775
- M. Thorensen, Patient select and prognostication with hypothermia treatment, *Seminars en Fetal and Neonatal Medicine* 15 (2010) 247-252

Annexe 1:

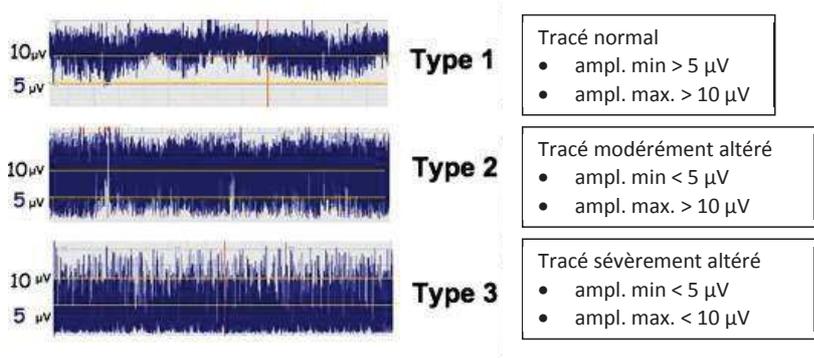
Score modifié de SARNAT

Stade	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Niveau de conscience	Alerte	Léthargie	Coma
Activité	Normale	Diminuée	Absente
Tonus musculaire	Normal	Hypotonie	Flasque
Posture	Flexion distale	Flexion distale forte	Décérébration intermittente
Réflexes ostéo-tendineux	Augmentés	Augmentés	Diminués ou absents
Myoclonies segmentaires	Présentes	Présentes	Absentes
Réflexes archaïques			
Succion	Active	Faible	Absente
Moro	Exagéré	Incomplet	Absent
Grasping	Normal à exagéré	Exagéré	Absent
Système nerveux autonomes			
Pupilles	Sympathique	Parasympathique	Tous deux absents
Respiration	Dilatées	Myosis	Variables ou fixes
Fréquence cardiaque	Régulière	Variable en fréquence et amplitude	Irrégulière, apnées
Convulsions	Normale ou tachycardie	Bradycardie	Variable
EEG	Absentes	Fréquentes	Rares
	Normal	Faibles voltage, périodique et/ou paroxystique	Périodique ou isoélectrique

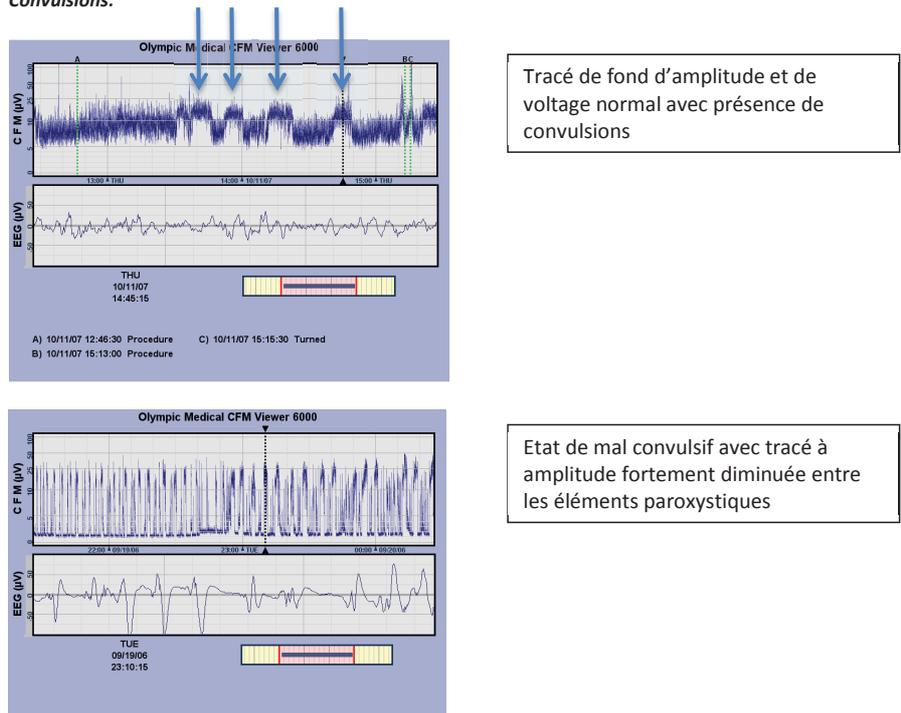
Annexe 2

Exemples de tracé d'aEEG:

Type 1 : tracé normal avec amplitude minimale (partie inférieure de la bande bleue) supérieure à 5 μV et amplitude maximale (partie supérieure de la bande bleue) supérieure à 10 μV . Variation des amplitudes (baisse puis ascension de la bande bleue donnant un aspect ondulant du tracé) correspondant à la modulation du tracé (cycles veille-sommeil ; partie descendante de la bande bleue : sommeil calme ; partie ascendante du tracé : sommeil actif) ; **Type 2** : tracé modérément altéré avec amplitude minimale inférieure à 5 μV et amplitude maximale supérieure à 10 μV ; **Type 3** : tracé sévèrement altéré avec amplitude minimale inférieure à 5 μV et amplitude maximale inférieure à 10 μV .



Convulsions:



ANNEXE 2 : Caractéristiques de la population

Tableau 10 : Variables qualitatives des nouveau-nés mis en HT

		Effectif (n=110)	Pourcentage en %
Naissance			
Genre	Féminin	56	50,9
	Masculin	54	49,1
Mode d'accouchement	AVB	21	19,1
	AVB instrumental	35	31,8
	Césarienne	35	31,8
	Césarienne sous AG	19	17,3
	Hors niveau III	78	70,8
Lieu de naissance	Niveau III	32	29,1
	Hors niveau III	78	70,8
Réanimation en salle			
	Intubation	93	84,5
	Massage cardiaque externe	41	37,3
	Amines	16	14,6
	Surfactant	17	15,7
Prise en charge pour hypothermie thérapeutique			
Lieu de prise en charge	Strasbourg	89	80,9
	Mulhouse	21	19,1
Délai de prise en charge	0 à 3h	34	30,9
	3 à 6h	60	55,5
	Au-delà de 6h	16	14,6
Contexte infectieux			
	Pas d'antibiothérapie	4	3,6
	Absence de SIMF	42	38,2
	SIMF probable	27	24,6
	SIMF avérée	5	4,5
	Suspicion d'infection secondaire	31	28,1
	Autre infection prouvée	1	0,9
Profil neurologique			
Score de Sarnat	Stade 1	8	7,3
	Stade 2	77	70
	Stade 3	25	22,7
Tracé du 1er EEG	Normal	15	13,6
	Convulsions	8	7,3
	Anormal	61	55,5
	Très anormal	19	17,3
IRM cérébrale	Neuro sédation	7	6,4
	Normale	39	35,5
	Lésions centrales	21	19,1
	Lésions cortico-sous corticales	11	10
	Lésions centrales et cortico-sous corticales	22	20
Examens neurologiques	Autres lésions	17	15,4
	Normal	55	50
Antiépileptiques	Anormal	55	50
	à la sortie de réanimation	25	22,7
	à la sortie au domicile	18	16,4
Présence d'un autre élément douloureux			
	Douleur ajoutée	19	17,3
Syndrome de sevrage			
	Traité selon le score de Finnegan	11	10
Défaillance d'organes			
Insuffisance hépatocellulaire	Absence	20	18,2
	Légère	42	38,2
	Modérée	30	27,3
	Sévère	18	16,4
Insuffisance rénale	Taux de créatinine > 90µmol/L	46	41,8
Arrêts précoces de la sédation (<H72)			
	Midazolam	13	11,8
	Fentanyl	10	9,1

AVB : accouchement voie basse, AG : anesthésie générale, SIMF : suspicion d'infection materno-fœtale, EEG : électroencéphalogramme, IRM : imagerie par résonance magnétique.

Tableau 11 : Variables quantitatives des nouveau-nés mis en HT

	Médiane	(min ; max)	Moyenne	± SD
Paramètres intrinsèques de naissance				
Terme, SA	39,5	(35,3 ; 42,2)	39,4	± 1,9
Poids de naissance, kg	3,1	(1,952 ; 4,5)	3,2	± 0,5
Taille de naissance, cm	50,1	(42,5 ; 58,5)	50	± 2,7
Périmètre crânien de naissance, cm	34,5	(29,3 ; 38,5)	34,3	± 1,7
APGAR à 1min	1	(0 ; 10)	1,5	± 1,9
APGAR à 3min	2	(0 ; 10)	2,7	± 2,2
APGAR à 5min	4	(0 ; 10)	4,3	± 2,1
APGAR à 10min	6	(0 ; 10)	5,8	± 2,1
Température initiale, °C	35,8	(30,0 ; 38,2)	35,6	± 1,3
Bilan au cordon				
pH	7	(6,1 ; 7,3)	7	± 0,2
Lactates, mmol/L	10	(3,2 ; 20)	10,6	± 3,9
Base excès	-15,2	(-15,5 ; -28,1)	-15,5	± 5,7
Bilan d'admission				
pH	7,2	(6,7 ; 7,6)	7,2	± 0,2
Lactates, mmol/L	9,1	(1,5 ; 22)	9,8	± 5,0
Base excès	-10,3	(-10,6 ; -26)	-10,6	± 6,7
Taux de créatinine, µmol/L	85,8	(35,9 ; 250)	92,1	± 33,9
Min : minimum, Max : maximum, SD : « standard deviation » ou écart type, SA : semaines d'aménorrhées.				

Tableau 12 : Variables quantitatives temporelles des nouveau-nés mis en HT.

	Médiane	Minimum	Maximum	Moyenne	± SD
Délai de mise sous HT					
(minutes)	244,5	43	1170	258,2	± 150,2
(hh:mm)	04:04:30	00:43:00	19:30:00	04:18:00	02 :30 :12
Délais après H72					
Arrêt du midazolam (minutes)	810	0	7920	1118	± 1342,2
(hh:mm:ss)	13:30:00	00:00:00	132:00:00	18:38:00	22 :22 :12
Arrêt du fentanyl (minutes)	1017,5	0	7920	1305,6	± 1355,1
(hh:mm:ss)	16:57:30	00:00:00	132 :00:00	21:45:36	22 :35 :06
Extubation (minutes)	1815	0	9060	2474,6	± 1830,7
(hh:mm:ss)	30:15:00	00:00:00	151:00:00	41:14:12	30 :30 :42
Autonomie ventilatoire (minutes)	2455	0	21660	3664,8	± 3584,1
(hh:mm:ss)	40 :55 :00	00:00:00	361 :00 :00	61 :04 :48	59 :44 :06
Durées					
Traitement du syndrome de sevrage (jours)	2	1	20	0,8	± 3
Autonomie alimentaire (jours)	3	0	22	4,4	± 4,7
Sortie de réanimation (jours de vie)	6	4	16	6,7	± 2,5
Sortie d'hospitalisation (jours de vie)	12	7	68	15,2	± 8,9
SD : « standard deviation » ou écart type.					

BIBLIOGRAPHIE

1. Zupan Simunek V. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *Rev Sage-Femme*. 1 mai 2008;7(2):79-86.
2. Zupan Simunek V. Asphyxie périnatale à terme : diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection. *Arch Pédiatrie*. Mai 2010;17(5):578-82.
3. Saliba E, Norbert K, Cantagrel S. Neuroprotection par hypothermie de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Réanimation*. Nov. 2010;19(7):655-64.
4. Saliba E, Debillon T. Neuroprotection par hypothermie contrôlée dans l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né à terme. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 2010;17:S67-77.
5. Nedelcu J, Klein MA, Aguzzi A, Martin E. Resuscitative hypothermia protects the neonatal rat brain from hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol Zurich Switz*. Janv. 2000;10(1):61-71.
6. Simunek VZ. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*. 20 avr 2009;37(15):7-15.
7. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 1 juin 2010;86(6):329-38.
8. Yates HL, McCullough S, Harrison C, Gill AB. Hypoxic ischaemic encephalopathy: accuracy of the reported incidence. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 janv 2012;97(1):77-8.
9. Lundgren C, Brudin L, Wanby A-S, Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. juin 2018;31(12):595-601.
10. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2005;90(3):F257.
11. Smith J, Wells L, Dodd K. The continuing fall in incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2000;107(4):461-6.
12. Debillon T, Bednarek N, Ego A, LyTONEPAL Writing Group. LyTONEPAL: long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. *BMC Pediatr*. 01 2018;18(1):255.
13. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. oct 1976;33(10):696-705.
14. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn : Early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1 oct 1986;28(5):671-82.
15. Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, et al. Early Developmental Outcomes After Newborn Encephalopathy. *Pediatrics*. 1 janv 2002;109(1):26-33.
16. Robertson CMT, Finer NN, Grace MGA. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr*. 1 mai

- 1989;114(5):753-60.
17. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 1997;86(7):757-61.
 18. Mendler MR, Mendler I, Hassan MA, Mayer B, Bode H, Hummler HD. Predictive Value of Thompson-Score for Long-Term Neurological and Cognitive Outcome in Term Newborns with Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Undergoing Controlled Hypothermia Treatment. *Neonatology*. 2018;114(4):341-7.
 19. Aylward GP. Perinatal Asphyxia: Effects of Biologic and Environmental Risks. *Clin Perinatol*. 1 juin 1993;20(2):433-49.
 20. Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(10):909-17.
 21. Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev*. 1 mai 1991;25(2):135-48.
 22. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 1 mai 2009;13(3):224-34.
 23. Richards CL, Malouin F. Cerebral palsy. In: *Handbook of Clinical Neurology* [En ligne]. Elsevier; 2013 [cité 14 oct 2019]. p. 183-95. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044452891900018X>
 24. Gonzalez FF, Miller SP. Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2006;91(6):F454-459.
 25. Dilenge ME, Majnemer A, Shevell MI. Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates. *J Child Neurol*. nov 2001;16(11):781-92.
 26. Bergamasco B, Benna P, Ferrero P, Gavinelli R. Neonatal hypoxia and epileptic risk: a clinical prospective study. *Epilepsia*. avr 1984;25(2):131-6.
 27. Pisani F, Orsini M, Braibanti S, Copioli C, Sisti L, Turco EC. Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain Dev*. 1 janv 2009;31(1):64-8.
 28. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. nov 2011;70(5):535-40.
 29. Lindström K, Lagerroos P, Gillberg C, Fernell E. Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol*. oct 2006;35(4):268-74.
 30. Mercuri E, Atkinson J, Braddick O, Anker S, Cowan F, Rutherford M, et al. Basal ganglia damage and impaired visual function in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. sept 1997;77(2):F111-114.
 31. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther*. sept 2006;28(9):1353-65.
 32. Thoresen M, Haaland K, Løberg EM, Whitelaw A, Apricena F, Hankø E, et al. A piglet survival model of posthypoxic encephalopathy. *Pediatr Res*. nov 1996;40(5):738-48.
 33. Haaland K, Løberg EM, Steen PA, Thoresen M. Posthypoxic Hypothermia in Newborn Piglets. *Pediatr Res*. avr 1997;41(4):505-12.
 34. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics*.

- nov 1998;102(5):1098-106.
35. Debillon T, Daoud P, Durand P, Cantagrel S, Jouvet P, Saizou C, et al. Whole-body cooling after perinatal asphyxia: a pilot study in term neonates. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(1):17-23.
 36. Westin B, Nyberg R, Miller JA, Wedenberg E. Hypothermia and transfusion with oxygenated blood in the treatment of asphyxia neonatorum. *Acta Paediatr Suppl.* 1962;139:1-80.
 37. Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *CJEM.* sept 2006;8(5):329-37.
 38. Biagas KV, Gaeta ML. Treatment of traumatic brain injury with hypothermia. *Curr Opin Pediatr.* juin 1998;10(3):271-7.
 39. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* [En ligne]. 2013 [cité 6 sept 2019];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003311.pub3/full>
 40. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* mai 2003;23(5):513-30.
 41. Marks K, Shany E, Shelef I, Golan A, Zmora E. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Isr Med Assoc J IMAJ.* août 2010;12(8):494-500.
 42. Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun.* 26 déc 1995;217(3):1193-9.
 43. Martin E, Buchli R, Ritter S, Schmid R, Largo RH, Boltshauser E, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral 31P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res.* nov 1996;40(5):749-58.
 44. Thoresen M, Wyatt J. Keeping a cool head, post-hypoxic hypothermia--an old idea revisited. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 1997;86(10):1029-33.
 45. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol.* janv 2005;32(1):11-7.
 46. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 19 févr 2005;365(9460):663-70.
 47. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, et al. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* mai 2007;119(5):912-21.
 48. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 30 avr 2008;8:17.
 49. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 1 oct 2009;361(14):1349-58.
 50. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants.

- Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. oct 2010;126(4):e771-778.
51. Zhou W, Cheng G, Shao X, Liu X, Shan R, Zhuang D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. sept 2010;157(3):367-72, 372.e1-3.
 52. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. août 2011;165(8):692-700.
 53. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. févr 2012;71(2):205-9.
 54. Shankaran S, Natarajan G, Chalak L, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR. Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field. *Semin Perinatol*. 1 oct 2016;40(6):385-90.
 55. Natarajan G, Laptook A, Shankaran S. Therapeutic Hypothermia : How Can We Optimize This Therapy to Further Improve Outcomes? *Clin Perinatol*. juin 2018;45(2):241-55.
 56. Site de la Société Française de Néonatalogie SFN - [En ligne]. Disponible sur: <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr>.
 57. Gunn AJ, Battin M. Hypothermic Centralization: New Use for Old Knowledge? *Pediatrics*. 1 juill 2000;106(1):133-4.
 58. Davidson JO, Fraser M, Naylor AS, Roelfsema V, Gunn AJ, Bennet L. Effect of cerebral hypothermia on cortisol and adrenocorticotropic hormone responses after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Pediatr Res*. janv 2008;63(1):51-5.
 59. Hoffman K, Bromster T, Hakansson S, van den Berg J. Monitoring of pain and stress in an infant with asphyxia during induced hypothermia: a case report. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. août 2013;13(4):252-61.
 60. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 19 nov 1987;317(21):1321-9.
 61. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain*. sept 1996;67(1):3-6; discussion 209-211.
 62. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. juill 1997;4(7):623-8.
 63. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. juill 2001;85(1):F36-41.
 64. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*. févr 1992;17(1):95-109.
 65. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT « behavior » scale. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. janv 2005;6(1):58-63.
 66. Association ATDE-Pédiadol- Échelle d'évaluation de la douleur aigue du nouveau-né. [En ligne]. Disponible sur : <https://pediadol.org/dan-douleur-aigue-du-nouveau-ne/>.

67. Association ATDE-Pédiadol- Échelle d'évaluation de douleur et d'inconfort du nouveau-né. [En ligne]. Disponible sur : <https://pediadol.org/edin-echelle-de-douleur-et-dinconfort-du-nouveau-ne/>.
68. Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs- Échelle COMFORT-Behaviour.[En ligne]. Disponible sur : <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-enfant-echelles-d-hetero-evaluation>.
69. Victoria NC, Murphy AZ. Exposure to Early Life Pain: Long Term Consequences and Contributing Mechanisms. *Curr Opin Behav Sci.* févr 2016;7:61-8.
70. Zwicker JG, Grunau RE, Adams E, Chau V, Brant R, Poskitt KJ, et al. Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatr Neurol.* févr 2013;48(2):123-129.e1.
71. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KPV, Poskitt KJ, Brant R, et al. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics.* mars 2014;133(3):412-21.
72. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain.* mai 2009;143(1-2):138-46.
73. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet Lond Engl.* 1 mars 1997;349(9052):599-603.
74. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA.* 21 août 2002;288(7):857-61.
75. Taylor A, Fisk NM, Glover V. Mode of delivery and subsequent stress response. *Lancet Lond Engl.* 8 janv 2000;355(9198):120.
76. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJS. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther.* juin 2005;27(6):877-99.
77. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 1 oct 2015;3(10):796-812.
78. Davidson A, Flick RP. Neurodevelopmental implications of the use of sedation and analgesia in neonates. *Clin Perinatol.* sept 2013;40(3):559-73.
79. Hartley C, Moultrie F, Hoskin A, Green G, Monk V, Bell JL, et al. Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 15 déc 2018;392(10164):2595-605.
80. van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, Rademaker CMA. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet.* mai 2010;49(5):277-94.
81. Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juill 2011;7(7):803-16.
82. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* juin 2011;31(6):377-86.
83. Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, Su F, Wustoff CJ, Van Meurs KP. Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(1):64-76.

84. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. *PloS One*. 2019;14(2):e0211910.
85. Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated Morphine Concentrations in Neonates Treated With Morphine and Prolonged Hypothermia for Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 1 avr 2008;121(4):e844-9.
86. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet Lond Engl*. 15 juill 1995;346(8968):145-7.
87. van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF a. M, Bos S a. J, de Vries LS, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 2004;93(9):1221-7.
88. Welzing L, Junghaenel S, Weiss V, Roth B, Mueller C, Wiesen MHJ. Disposition of midazolam in asphyxiated neonates receiving therapeutic hypothermia--a pilot study. *Klin Padiatr*. déc 2013;225(7):398-404.
89. Thoresen M, Satas S, Løberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-Four Hours of Mild Hypothermia in Unsedated Newborn Pigs Starting after a Severe Global Hypoxic-Ischemic Insult Is Not Neuroprotective. *Pediatr Res*. sept 2001;50(3):405-11.
90. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest*. 15 janv 1997;99(2):248-56.
91. Wassink G, Lear CA, Gunn KC, Dean JM, Bennet L, Gunn AJ. Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 1 avr 2015;20(2):109-14.
92. Dell'Anna AM, Taccone FS, Halenarova K, Citerio G. Sedation after cardiac arrest and during therapeutic hypothermia. *Minerva Anesthesiol*. août 2014;80(8):954-62.
93. Chamorro C, Borrallo JM, Romera MA, Silva JA, Balandín B. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg*. 1 mai 2010;110(5):1328-35.
94. Haenggi M. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: it is time to build evidence. *Anesth Analg*. 1 mai 2010;110(5):1259-60.
95. Hu HH, Wu T-W, Yin L, Kim MS, Chia JM, Perkins TG, et al. MRI detection of brown adipose tissue with low fat content in newborns with hypothermia. *Magn Reson Imaging*. févr 2014;32(2):107-17.
96. Natarajan G, Shankaran S, Lupton AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, et al. Association between Sedation-Analgesia and Neurodevelopment Outcomes in Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. août 2018;38(8):1060-7.
97. Markati D, Vakharia A, Montaldo P, Mendoza J, Serra S, Shankaran S, Thayyil S. Pre-emptive opioid sedation during therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a national survey [En ligne]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: http://www.neonatalociety.ac.uk/abstracts/markatid_2018_opioidth.shtml
98. Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P, et al. Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. janv 2019;18(1):35-45.
99. Montaldo P, Vakharia A, Ivain P, Mendoza J, Oliveira V, Markati T, et al. Pre-emptive

- opioid sedation during therapeutic hypothermia. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 9 mai 2019;fetalneonatal-2019-317050.
100. Liow N, Montaldo P, Lally PJ, Teiserskas J, Bassett P, Oliveira V, et al. Preemptive Morphine During Therapeutic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: A Secondary Analysis. Ther Hypothermia Temp Manag. 26 févr 2019;
 101. Institut National de la statistique et des études économiques. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/accueil>.
 102. Société Française de Médecine Périnatale. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.sfmp.net>.
 103. Rebeille-Borgella B. Étude LyTONEPAL: cohorte nationale de nouveau-nés à terme ou proche du terme présentant une encéphalopathie anoxo-ischémique: évaluation de la prévalence et description de la population d'étude. Thèse de médecine. Université de Grenoble ; avril 2018, 64p.
 104. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Outcomes of Safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled Trial of Whole-Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. PEDIATRICS. 1 oct 2008;122(4):e791-8.
 105. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. JAMA Pediatr [En ligne]. 11 nov 2019 [cité 23 nov 2019]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2754822>
 106. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Walsh M, McDonald SA, et al. Effect of inborn vs. outborn delivery on neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic–ischemic encephalopathy: secondary analyses of the NICHD whole-body cooling trial. Pediatr Res. oct 2012;72(4):414-9.
 107. Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. J Perinatol. mai 2010;30(5):324-9.
 108. Hansen G, Al Shafouri N, Narvey M, Vallance JK, Srinivasan G. High blood carbon dioxide variability and adverse outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2016;29(4):680-3.
 109. Wong DST, Poskitt KJ, Chau V, Miller SP, Roland E, Hill A, et al. Brain injury patterns in hypoglycemia in neonatal encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. juill 2013;34(7):1456-61.
 110. Al Shafouri N, Narvey M, Srinivasan G, Vallance J, Hansen G. High glucose variability is associated with poor neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Neonatal-Perinat Med. 2015;8(2):119-24.
 111. Kapadia VS, Chalak LF, DuPont TL, Rollins NK, Brion LP, Wyckoff MH. Perinatal asphyxia with hyperoxemia within the first hour of life is associated with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. oct 2013;163(4):949-54.
 112. Dixon B, Reis C, Ho W, Tang J, Zhang J. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Int J Mol Sci. 15 sept 2015;16(9):22368-401.
 113. Benders MJNL, Bos AF, Rademaker CMA, Rijken M, Torrance HL, Groenendaal F, et al. Early postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mai 2006;91(3):F163-165.
 114. For the ALBINO Study Group, Maiwald CA, Annink KV, Rüdiger M, Benders MJNL, van

- Bel F, et al. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III). *BMC Pediatr.* déc 2019;19(1):210.
115. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection--is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med.* août 2008;36(8):2477-9.
116. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD, et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol.* août 2005;58(2):182-93.
117. Filippi L, Poggi C, la Marca G, Furlanetto S, Fiorini P, Cavallaro G, et al. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J Pediatr.* sept 2010;157(3):361-6.
118. Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res.* mars 2008;44(2):157-64.
119. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics.* oct 2012;130(4):683-91.
120. Greenwood K, Cox P, Mehmet H, Penrice J, Amess PN, Cady EB, et al. Magnesium sulfate treatment after transient hypoxia-ischemia in the newborn piglet does not protect against cerebral damage. *Pediatr Res.* sept 2000;48(3):346-50.
121. Herz J, Köster C, Reinboth BS, Dzierko M, Hansen W, Sabir H, et al. Interaction between hypothermia and delayed mesenchymal stem cell therapy in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Behav Immun.* mai 2018;70:118-30.
122. Anand KJS, Clark AE, Willson DF, Berger J, Meert KL, Zimmerman JJ, et al. Opioid Analgesia in Mechanically Ventilated Children: Results From the Multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl Study. *Pediatr Crit Care Med.* janv 2013;14(1):27-36.
123. Berube MW, Lemmon ME, Pizoli CE, Bidegain M, Tolia VN, Cotten CM, et al. Opioid and benzodiazepine use during therapeutic hypothermia in encephalopathic neonates. *J Perinatol [En ligne].* 15 oct 2019 [cité 12 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41372-019-0533-4>
124. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, Deming DD, Pearce WJ, et al. Use of Opioids in Asphyxiated Term Neonates: Effects on Neuroimaging and Clinical Outcome. *Pediatr Res.* juin 2005;57(6):873-8.
125. Hall RW, Anand KJS. Pain Management in Newborns. *Clin Perinatol.* déc 2014;41(4):895-924.
126. Fritz H, Holzmayer M, Walter B, Moeritz K-U, Lupp A, Bauer R. The Effect of Mild Hypothermia on Plasma Fentanyl Concentration and Biotransformation in Juvenile Pigs. *Anesth Analg.* avr 2005;100(4):996-1002.
127. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital Compared with Phenytoin for the Treatment of Neonatal Seizures. *N Engl J Med.* 12 août 1999;341(7):485-9.
128. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr.* sept 2009;155(3):318-23.
129. Evans DJ, Levene M, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and

- morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 juill 2007;CD001240.pub2.
130. Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagia S, et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: A pharmacokinetic study during whole body hypothermia: Phenobarbital and Therapeutic Hypothermia. *Epilepsia*. avr 2011;52(4):794-801.
 131. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Neonatology*. 2019;116(2):154-62.
 132. Sarkar S, Barks JD, Bapuraj JR, Bhagat I, Dechert RE, Schumacher RE, et al. Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Perinatol*. janv 2012;32(1):15-20.
 133. Arpino PA, Greer DM. Practical Pharmacologic Aspects of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Pharmacotherapy*. janv 2008;28(1):102-11.
 134. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med*. sept 2007;35(9):2196-204.
 135. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 18 sept 2003;349(12):1157-67.
 136. Knibbe CAJ, Krekels EHJ, van den Anker JN, DeJongh J, Santen GWE, van Dijk M, et al. Morphine glucuronidation in preterm neonates, infants and children younger than 3 years. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(6):371-85.
 137. Tarcan A, Tiker F, Güvenir H, Gürakan B. Hepatic involvement in perinatal asphyxia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mai 2007;20(5):407-10.
 138. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mars 2004;89(2):F152-155.
 139. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute Kidney Injury in Asphyxiated Newborns Treated with Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. avr 2013;162(4):725-729.e1.
 140. Üner IL, Johansen T, Dahle J, Persson M, Stiris T, Andresen JH. Therapeutic hypothermia and N-PASS; results from implementation in a level 3 NICU. *Early Hum Dev*. oct 2019;137:104828.
 141. Stevens B, McGrath P, Yamada J, Gibbins S, Beyene J, Breau L, et al. Identification of pain indicators for infants at risk for neurological impairment: A Delphi consensus study. *BMC Pediatr*. déc 2006;6(1):1.
 142. Anand KJS. Pain Panacea for Opiophobia in Infants? *JAMA*. 9 janv 2013;309(2):183.