

Optimisation de l'environnement thermique du nouveau-né prématuré sous photothérapie en incubateur

Fatme Chahin Yassin

▶ **To cite this version:**

Fatme Chahin Yassin. Optimisation de l'environnement thermique du nouveau-né prématuré sous photothérapie en incubateur. Médecine humaine et pathologie. Université de Picardie Jules Verne, 2020. Français. NNT : 2020AMIE0024 . tel-03675186

HAL Id: tel-03675186

https://theses.hal.science/tel-03675186v1

Submitted on 23 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de Doctorat

Mention Biologie Santé
Spécialité Santé Enivronnement

présentée à ***l'Ecole Doctorale en Sciences Technologie et Santé (ED 585)***

de l'Université de Picardie Jules Verne

par

Fatme Chahin Yassin

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

Optimisation de l'environnement thermique du nouveau-né prématuré sous photothérapie en incubateur

Soutenue le 16 Septembre 2020, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M. Laurent Storme, Professeur,	**Rapporteur, Président du jury**
Mme Catherine Marque, Professeur,	**Rapporteur**
Mme Elsa Kermorvant, Professeur,	**Examinateur**
M. Jean-Claude Sagot, Professeur,	**Examinateur**
M. Jean Gondry, Professeur,	**Examinateur**
M. Pierre Tourneux, Professeur,	**Directeur de thèse**
Mme Estelle Durand, Maître de Conférences,	**Co-encadrante de thèse**

A ma sœur Sarah,

Remerciements

Ce travail de thèse fait partie d'un projet appelé NEOTHERM qui a pu être réalisé grâce au soutien du Fonds européen de développement régional (FEDER) et en partenariat avec l'industriel Médipréma qu'ils en soient ici remerciés.

Je voudrais tout d'abord remercier les membres de mon jury de thèse. Merci au Professeur Laurent STORME et Professeur Catherine MARQUE d'avoir accepté de rapporter mon travail de thèse. J'exprime mes remerciements au Professeur Jean-Claude SAGOT, Professeur Jean GONDRY et Professeur Elsa KERMORVANT d'avoir accepté d'examiner mon travail.

J'adresse mes sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse, Professeur Pierre TOURNEUX et Docteur Estelle DURAND, merci pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements tout au long de cette thèse.

Un immense merci à Stéphane DELANAUD pour ses nombreuses compétences notamment techniques et sa motivation. Merci pour ton aide concernant les protocoles que nous avons mis en place ensemble. Ton aide a été précieuse et a permis la résolution de nombreux problèmes. Merci d'avoir été mon sauveur. Je te dois beaucoup pour ce travail.

Au Professeur Jean Pierre LIBERT, j'adresse un immense remerciement. Le temps que tu as consacré à ma thèse, tes conseils scientifiques, ton dynamisme, ton écoute et tes remarques m'ont permis non seulement d'améliorer le manuscrit et aussi mon savoir-faire, savoir être et mes connaissances scientifiques, notament dans le domaine thermique. Ils ont été pour moi des atouts indispensables pour la réussite de cette thèse.

Merci Camille, pour notre travail conjoint et pour le bon temps partagé.

Je tiens à remercier le Professeur Véronique BACH, pour l'honneur qu'elle m'a fait en m'accueillant au sein du laboratoire PériTox. Merci Véronique pour ton soutien moral durant ces années et surtout durant l'intense période de fin thèse. Tu as toujours été à l'écoute, et à tous moments, pas seulement en tant que directrice de laboratoire mais aussi pour me donner des bonnes ondes, des motivations et des solutions pour que je puisse arriver au bout.

A Frédéric, merci de m'avoir l'opportunité de découvrir le monde de l'enseignement au sein de l'Institut de l'Ingénierie de la Santé. Merci à Caroline et Céline pour leur

aide administrative et à Hafida de m'avoir donné sa confiance pour la dispense de ces TPs de microbiologie.

A mes collègues Marion et Dimitri, je vous remercie chaleureusement pour tout. Vous avez toujours été à l'écoute. Merci pour votre soutien, vos encouragements et vos aides pendant ces 3 ans. Dans cet « open space » nous avons partagé beaucoup de moments, des hauts et des bas que je garderai en beaux souvenirs. Chaque journée de travail, j'ai été enrichie par votre présence, pas seulement au niveau professionnel mais aussi personnel. Vous m'avez aidée à intégrer ce pays et améliorer ma pratique de la langue Française. Mon émotion est grande à l'heure où j'écris ces quelques lignes pleines de respect, d'amitié et de reconnaissance. Marion, tu n'étais pas seulement pour moi mon binôme du travail, et je doute de trouver cette alchimie ailleurs. Je te dis au revoir dans le monde professionnel mais à bientôt dans le cadre personnel.

Merci à tous les membres de l'équipe PériTox : Amandine, Erwan, Jérôme, Karen, qui ont contribué à ce travail de près ou de loin.

Aurélie et Dorothée, merci mille fois pour votre aide, votre soutien morale, vos supports logistiques! Aurélie merci spécialement pour tes bonnes ondes et ton coaching moral pendant cette période.

Je remercie Alexandre et Audrey, les stagiaires ayant contribué à ce travail.

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées durant ces années et qui m'ont soutenue.

Une pensé spéciale à Christelle, tu es toujours à l'écoute, dans les moments de joie ou de désespoir.

A Rana et Abbas, merci pour tous ces moments partagés. Vous étiez pour moi ma seconde famille en France.

Enfin, J'aimerais remercier ma famille pour leur soutien sans faille surtout ma mère.

A ma sœur Sarah, je sais que tu n'arriveras jamais à lire ces mots mais je suis sûr au fond de toi tu vas les sentir : A toi mon petit ange je dédie tous ce travail de thèse!

Valorisation des travaux de thèse

Les études présentées dans ce travail ont fait l'objet de diverses publications et communications scientifiques.

Publications

- Stéphane Delanaud, **Fatima Chahin Yassin**, Estelle Durand, Pierre Tourneux and Jean-Pierre Libert**.** Can Mathematical Models of Body Heat Exchanges Accurately Predict Thermal Stress in Premature Neonates? Applied Sciences,2019, 9:1541, https://doi.org/10.3390/app9081541
- **Fatima Chahin Yassin**, Stéphane Delanaud, Camille Szcrupak, Céline Dubos, Estelle Durand, Pierre Tourneux. Optimization of the incubator air temperature during LED phototherapy treatment for the preterm infant. European Journal of Pediatrics,2020, https://doi.org/10.1007/s00431-020-03724-2
- **Fatima Chahin Yassin**, Stéphane Delanaud, Jean-Pierre Libert, Pierre Tourneux and Estelle Durand. Blue light emitting-diode based phototherapy in the premature infant: Is there a thermal risk with the distance from the source? Journal of Biophotonics; **Submitted**

Communications nationales et internationales :

Communications orales

- Journée Francophone de la Recherche en néonatalogie **(JFRN)**, Paris, France ;2019. **Automated thermal Management of the Neonatal Incubator during Phototherapy.** ***Fatima CHAHIN YASSIN****, Stéphane DELANAUD, Pierre TOURNEUX, Estelle DURAND*
- Journée Francophone de la Recherche en néonatalogie **(JFRN)**, Paris, France ;2019. *Camille SZCRUPAK,* ***Fatima CHAHIN-YASSIN1****, Stéphane DELANAUD, Estelle DURAND, Pierre TOURNEUX.* **Pratique de la**

photothérapie en unité de réanimation néonatale impact d'un plan de formation.

Communications affichées

- **Prix meilleur poster - Journées Jeunes Chercheurs Transfrontalières** (les 2 et 3 avril 2019) -Reims, France.
- ***Fatima CHAHIN YASSIN****, Stéphane DELANAU, Pierre TOURNEUX, Estelle DURAND*

  Management thermique automatisé pour couveuse néonatale ;

  *Prix meilleur Poster
- **E-Poster - European Academic of Pediatrics congress**, Porto, Portugal,2019.

  Automated thermal Management of the Neonatal Incubator during Phototherapy. ***Fatima CHAHIN YASSIN****, Stéphane DELANAUD, Pierre TOURNEUX, Estelle DURAND*
- **E-Poster - European Academic of Pediatrics congress**, Porto, Portugal,2019.

  Camille SZCRUPAK, **Fatima CHAHIN-YASSIN,** Stéphane DELANAUD, Estelle DURAND, Pierre TOURNEUX, **Evaluation Of Professional Practices Prior To And Subsequent To Training In The Use Of Phototherapy For Preterm Infants In An Intensive Care Unit.**

Table des Matières

Remerciements 5

Valorisation des travaux de thèse 7

Table des Matières 9

Liste des Figures 11

Liste des Abréviations 13

Résumé : 15

Partie 1 : Introduction 19

1. Photothérapie et prématuré 19

1.1. Prématurité 19

1.2. Les échanges de chaleur du nouveau-né 20

1.2.1. Échange de chaleur par convection 21

1.2.2. Échange de chaleur respiratoire par convection: C_{resp} 21

1.2.3. Échange de chaleur par radiation 22

1.2.4. Échange de chaleur par Evaporation 22

1.2.5. Échange de chaleur respiratoire par évaporation 23

1.2.6. Échange de chaleur par conduction : 23

1.3. Immaturité de la thermorégulation 23

1.4. Incubateurs et prise en charge du prématuré 25

1.5. Ictère néonatal 27

1.6. Traitement de l'ictère du prématuré par photothérapie 28

1.7. Principe de fonctionnement des appareils de photothérapie 29

1.8. Paramètres influençant l'efficacité d'un traitement par photothérapie chez le nouveau-né 31

1.8.1. Choix d'une longueur d'onde optimale 32

1.8.2. Distance entre la source et le patient 34

1.8.3. Surface cutanée exposée 34

1.9. Effets Physiologiques de la photothérapie 35

Partie 2 : Optimisation de l'environnement thermique du nouveau-né prématuré à l'aide des Modèles mathématiques 39

1. Résumé 39

2. Article 41

Partie 3 : Matériels et méthodes 55

1. Traitement par photothérapie 55

1.1. Matériel : Rampes de photothérapie à LED 55
1.2. Efficacité des appareils et valeurs d'irradiance 55
1.3. Protocole de mesure d'irradiance 57
2. Echanges thermiques 59
2.1. Incubateurs 59
2.2. Mannequin thermique 60
3. Les dispositifs de mesure 63
4. Protocole commun aux séries expérimentales 64
5. Calorimétrie analytique (Pretherm) 66
Partie 4 : Optimisation de la température de l'air de l'incubateur sous photothérapie LED chez le nouveau-né prématuré 71
1. Introduction 71
2. Article 72
3. Discussion et conclusion 76
Partie 5 : Prise en charge de l'ictère du prématuré par photothérapie à diodes électroluminescentes (LED) bleues : la modification de la distance entre la source et le prématuré modifie-t-elle le risque thermique ? 81
1. Introduction 81
2. Article 83
3. Discussion et conclusion 103
Partie 6 : Irradiance et variabilité des appareils de photothérapie dans les unités néonatales de soins intensifs (10 vs 49 LED) : l'impact sur le stress thermique et l'efficacité du traitement de photothérapie chez le nouveau-né 107
1. Introduction 107
2. Article 109
3. Discussion et Conclusion 123
Discussion générale : Efficacité de la photothérapie par LED, performances et limites 127
Résumé : 146

Liste des Figures

Figure 1:Schéma de la conception de l'incubateur à cuve chauffante «von Ruehl» (1835), (a) vue en coupe latérale, et (b) coupe frontale, selon Silverman (2007) (© MedIT, 2010).....26

Figure 2:(A) Appareil de PT "Leddy Bloo" (Médipréma): image de la face inférieure montrant la disposition des 49 LEDs et (B) Appareil de PT "Lullaby" (GE): image de la face inférieure montrant la disposition des 10 LEDs.....55

Figure 3:Grille de mesure d'irradiance mise en place en se basant sur la norme NF EN 60601-2-50.....56

Figure 4:Radiomètre BabyBlue utilisé pour les mesures d'irradiance de la lumière bleue 57

Figure 5:A. Montage pour la mesure d'irradiance correspondant à une distance égale à 26 cm entre la surface de mesure et l'appareil. B. Montage pour la mesure d'irradiance correspondant à une distance égale à 35 cm entre la surface de mesure et l'appareil.....57

Figure 6: Représentation du photomètre placé sur la grille de mesure d'irradiance : une mesure est faite en chaque point.....59

Figure 7: Incubateurs utilisés dans l'étude Neotherm respectivement : Caléo, Satis+ et INOTHERM (respectivement de gauche à droite).....60

Figure 8: Mannequin thermique utilisé simulant un nouveau-né prématuré. 61

Figure 9: Schéma explicatif sur le calcul de base des données des paramètres.....65

Figure 10: Paramètres d'entrée (Input) utilisés par le logiciel pour déterminer les conditions thermiques dans un incubateur fermé (output) [108]. La correction portant sur la modification des échanges de chaleur dus à la photothérapie est représentée par la régression linéaire 67

Figure 11: Schéma du logiciel PRETHERM qui représente les échanges thermiques, le Métabolisme requis et le métabolisme de l'enfant. 68

Liste des Abréviations

AAP : American Academic of Pediatrics

A_c : Surface cutanée d'échange par convection

AG : Age Gestationnel

A_k : Surface cutanée d'échange par conduction

AP : Age postnatal

A_r : Surface cutanée d'échange par rayonnement

C : Echange thermique par convection

CO : Carbon moxide

C_p : capacité thermique de l'air (1.044 kJ. $°C^{-1}.kg^{-1}$).

C_{resp} : Perte de chaleur convective par voie respiratoire

E : Echange thermique par évaporation

Ebi : éclairement total de la bilirubine

Ebi_{max} : Valeur maximale de l'éclairage

Ebi_{min} : Valeur minimale de l'éclairage

EN : Norme Européenne

F_{cl} : Facteur de réduction des échanges de chaleur lié au vêtement

F_{pcl} : Facteur de réduction du transfert de vapeur d'eau

h_c : Coefficient de transfert de chaleur par convection ,

h_e : Coefficient de perte de chaleur par évaporation

h_k : Coefficient de perte de chaleur par conduction

HR : Humidité Relative de l'air de l'incubateur

I_{cl} : Isolation thermique intrinsèque liée au vêtement

IEC : The International Electrotechnical Commission

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

ISO : International Organization for Standardization (Organisation Internationale de Normalisation

J : Jour de vie après la naissance

K : Echange thermique par conduction

LED : Diodes électro-luminescentes

M : Métabolisme énergétique mesuré ou calculé

Mr : Métabolisme énergétique requis pour maintenir l'homéothermie

NF : Norme Française

NO : Nitric oxide

OMS : Organisation Mondiale de la santé

P_{aH2o} : Pression partielle de vapeur d'eau de l'air

PN : Poids de Naissance

P_{sH2o} : Pression partielle de vapeur d'eau cutanée

PT : Phototherapy Treatment

R : Echange thermique par rayonnement

SA : Semaine Aménorrhée

T_a : Température de l'air (°C)

T_e : Température de l'air expiré

T_g : Température du globe noir(°C)

T_i : Température de l'air inspié

T_m : Température de surface du matelas (°C)

Tr : Température moyenne de rayonnement

T_{ROOF} : Température de surface du plafond de l'incubateur(°C)

Tsk: Température cutanée moyenne

V_E : Dédit ventilatoire

δ : Chaleur latente de vaporisation de l'eau

ε : Emissivité cutanée (0,97)

ρ_e : Humidité absolue de l'air expiré

ρ_i : Humidité absolue de l'air inspiré

σ : Constante de Stefan-Boltzmann (5,67x 10-8 $W.m^{-2}.K^{-4)}$,

ω : Mouillure cutanée

Résumé :

La photothérapie (PT) qui est utilisée pour le traitement de l'ictère du nouveau-né est à risque d'augmentation de la température corporelle du nouveau-né prématuré. Le placement des prématurés en incubateur fermé est censé limiter leur exposition aux variations thermiques de l'environnement auxquelles ils sont particulièrement vulnérables. L'objectif de ce travail était de quantifier l'impact de la PT sur les échanges de chaleur corporelle d'un mannequin simulant un prématuré, de modéliser une correction du réglage de la température d'air (Ta) dans l'incubateur en fonction de paramètres variables en situation d'usage clinique. L'irradiance a été utilisée comme indice d'efficacité de la PT. Les résultats montrent que la PT entraine un gain thermique significatif nécessitant une réduction de 0,50 à 1,25±0,07°C de la Ta de l'incubateur pour maintenir la neutralité thermique. Une réduction de la distance à laquelle est placée la rampe de photothérapie influence les échanges thermiques : augmentations significatives de Ta, température de radiation et température du plafond de l'incubateur ; les niveaux d'irradiance sont plus élevés à 26cm (2,38 ± 0,7 $mW.cm^{-2}$) qu'à 35 cm (1,90 ± 0,4 $mW.cm^{-2}$) et l'uniformité de l'irradiance est réduite (24,9% vs 48,2%). Des différences significatives ont été observés entre deux types d'appareils de photothérapie (Lullaby (GE et Leddybloo (Médipréma)) concernant les échanges thermiques, les valeurs d'irradiance et l'uniformité de l'irradiance. Des abaques de références pour les corrections du réglage de la Ta des incubateurs ont été proposés pour aider les cliniciens à régler les appareils en fonction des situations.

Mots Clés : Thermorégulation, Prématuré, Incubateur fermé, Irradiance, Photothérapie

Abstract:

When placed under phototherapy (PT) that is used to treat jaundice, preterm infants are at risk of body temperature increase. They are placed in closed incubators to limit their exposure to thermal variations in their environment, to which they are particularly vulnerable. The objective of this work was to quantify the impact of PT on body heat exchanges using a manikin simulating a preterm newborn, to model a correction of the air temperature (Ta) settings of the incubator according to clinical parameters of variation. The irradiance was used as an indicator of the effectiveness of PT. The results show that the PT results in a significant thermal gain requiring a reduction of 0.50 to 1.25 ± 0.07°C in the Ta of the incubator settings to maintain thermal neutrality. A reduction in the distance at which the phototherapy ramp is placed influences the heat exchanges: significant increases in Ta, radiation temperature and temperature of the incubator roof; the irradiance levels are higher at 26cm (2.38 ± 0.7mW.cm^{-2}) than at 35cm (1.90 ± 0.4mW.cm^{-2}) and the uniformity of the irradiance is reduced (24.9% vs 48.2%). Significant differences were observed between two types of phototherapy devices (Lullaby (GE and Leddybloo (Mediprema)) regarding heat exchange, irradiance values and irradiance uniformity. Reference charts to correct the Ta settings of the incubators have been proposed to help clinicians to adjust the devices according to clinical situations.

Keywords : Thermoregulation, Preterm, Closed incubator, Irradiance, Phototherapy.

PARTIE 1 : INTRODUCTION GENERALE

Partie 1 : Introduction

La prématurité est un enjeu de santé publique par son retentissement sociétal ainsi que par le coût qu'elle représente pour notre système de soins[1,2]. La naissance d'un nouveau-né prématuré a un impact psychologique majeur sur les parents, la fratrie et les proches. Le nouveau-né, a quant à lui, un pronostic réservé que ce soit pour le pronostic vital ou pour les séquelles pouvant survenir à court, moyen ou long terme. Par ailleurs, l'incidence de la prématurité augmente régulièrement en parallèle àun âge minimal de prise en charge toujours plus précoce.[1–3] Ces deux derniers éléments entrainent une augmentation importante des moyens à mettre en œuvre pour assurer des soins optimaux pour cette population vulnérable[1,2]. Ainsi, tous les travaux de recherche visant à optimiser la prise en charge de ces enfants sont essentiels.

1. Photothérapie et prématuré

1.1. Prématurité

La prématurité est définie comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), par opposition à une naissance à terme entre 37 et 41 SA. On définit ainsi les différents niveaux de prématurité[1] :

- Faiblement prématurés (de 35 à 36 SA) ;
- Modérément prématurés (de 32 à 34 SA) ;
- Grands prématurés (de 27 à 31 SA) ;
- Extrêmes prématurés (de 22 à 26 SA).

Chaque année dans le monde, environ 15 millions de nouveau-nés naissent prématurés[4]. En 2010, le pourcentage de nouveau-nés prématurés était de 9,8% aux États-Unis, 7,9% au Canada, 7,0% en Grande-Bretagne, 6,5% en France et 5,9% en Suède. Parmi les pays européens, seul Chypre a un taux de prématurité plus élevé qu'aux États-Unis[5–8]. Selon l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) la prématurité a augmenté sur l'ensemble des naissances de 5,9% en 1995 à 7,4% en 2010[3]. En France, entre 50 000 et 60 000 enfants naissent prématurément chaque année dont 10 000 (1,2% des naissances) avant 32 SA[1,3]. Les complications de la prématurité sont la principale cause directe de décès,

responsable de 35% des 3,1 millions de décès dans le monde par an, et la deuxième cause la plus courante de décès d'enfants de moins de 5 ans après la pneumonie[9,10]. Les nouveau-nés prématurés présentent également un risque élevé de morbidités postnatales précoces (infections, persistance du canal artériel, entéropathies, hémorragies intracérébrales…)[3,10–12], ainsi qu'à moyen et à long terme (trouble du développement psychomoteur, séquelles digestives, respiratoire)[7,13–16]. Par ailleurs, la santé physique à long terme est également impactée avec un risque plus élevé de maladies non transmissibles, en particulier de syndrome métabolique et de risque cardio-vasculaire[1,110,15,17–19].

1.2. Les échanges de chaleur du nouveau-né

Fondamentalement, l'équilibre thermique chez les nouveau-nés dépend de la régulation du transfert de chaleur entre le nourrisson et l'environnement, et du métabolisme de l'enfant. Ce transfert d'énergie physique est directement lié à la température et à l'humidité de l'air ambiant (la pression partielle de vapeur d'eau de l'air), à la vitesse d'écoulement de cet air, aux températures des surfaces faisant face à l'enfant (par exemple, plafond de la hotte, murs de la pièce ou de l'incubateur, et à la température de surface en contact avec le nouveau-né (matelas) [20].

L'échange de chaleur entre le nourrisson et son environnement se produit aux niveaux de la peau et des voies respiratoires. Ceci nécessite une connaissance et une maîtrise parfaites des paramètres physiques qui caractérisent l'environnement thermique de l'enfant. Pour déterminer la perte de chaleur globale par unité de surface à partir de la surface corporelle totale du nouveau-né, il est également nécessaire de prendre en considération les proportions de surface participant aux différents modes d'échange de chaleur[21,22].

L'équilibre entre la production de chaleur métabolique (M) et les échanges de chaleur corporelle permet d'atteindre un équilibre thermique exprimé selon l'équation du bilan thermique qui est une expression de la première loi de thermodynamique :

$$\mathbf{M = - (\pm R \pm C \pm K + E + E_{resp} + C_{resp})} \qquad \mathbf{(1)}$$

R, C, K et E sont respectivement les transferts de chaleur par rayonnement, convection, conduction et par évaporation. Ces échanges se produisent au niveau de la surface cutanée. E_{resp} et C_{resp} sont les pertes de chaleur dues à l'évaporation de

l'eau et au déplacement de l'air, au niveau des voies respiratoires. Tous les échanges thermiques sont exprimés en $kJ.h^{-1}.m^{-2}$ ou en $kJ.h^{-1}.Kg^{-1}$. Les échanges sont positifs lorsque le corps reçoit de la chaleur et négatifs dans le cas contraire.
Les pertes de chaleur ($R + C + K + C_{resp}$) sont définies comme des pertes sèches (ou sensibles) et les pertes ($E_{resp} + E$) comme les pertes latentes (ou insensibles).

1.2.1. Échange de chaleur par convection

Le transfert de chaleur convectif (C) dépend de la différence entre la température cutanée moyenne du nouveau-né ($\overline{T}_{sk}$) et la température de l'air de l'incubateur (T_a):

$$C = h_c A_c (T_a - \overline{T}_{sk}) F_{cl} \qquad (2)$$

h_c est le coefficient de transfert de chaleur par convection ($kJ.h^{-1}.m^{-2}.C^{-1}$), A_c est la surface cutanée échangeant de la chaleur et F_{cl} est le facteur de réduction des échanges de chaleur dû à l'isolation thermique des vêtements, sans dimension. Lorsque l'enfant est nu, $F_{cl} = 1$.
Selon les recommandations de Nishi et al.[23], l'isolation liée aux vêtements (F_{cl}) est évaluée à partir de l'isolation thermique intrinsèque I_{cl}:

$$F_{cl} = (h_c + h_r) I_{cl} + 1 / 1 + 1.97 I_{cl} \qquad (3)$$

F_{cl} est le facteur de réduction des échanges de chaleur sèche par rayonnement et convection dû aux vêtements. Lorsque la vitesse de l'air à l'intérieur de l'incubateur est inférieure à 0,2 $m.s^{-1}$ (situation clinique), la convection peut être décrite comme libre ou naturelle et dépend de la différence de température entre l'air à l'intérieur de l'incubateur et la surface cutanée ($T_a - T_{sk}$). Au-dessus de cette valeur seuil, la convection est forcée et dépend de la vitesse de l'air.
Le transfert de chaleur convectif est inversement proportionnel aux diamètres des segments du corps. Plus le diamètre est petit, plus la convection est grande, ce qui augmente le risque de refroidissement corporel chez le nouveau-né par rapport à l'adulte.

1.2.2. Échange de chaleur respiratoire par convection: C_{resp}

La perte de chaleur par convection respiratoire (C_{resp}) est proportionnelle à la différence entre les températures de l'air expiré et inspiré ($T_e - T_i$) et au débit respiratoire VE ($kg.h^{-1}$):

$$C_{resp} = VE\ C_p\ (T_e - T_i) \quad (4)$$

C_p est la capacité thermique de l'air (1.044 kJ.°C^{-1}.kg^{-1}). Les valeurs de T_e et T_i sont respectivement la température du corps et celle de l'air de l'incubateur

1.2.3. Échange de chaleur par radiation

La perte de chaleur par rayonnement (R) est l'échange entre les surfaces environnantes et le nouveau-né par un rayonnement infra-rouge des ondes longues comprises entre 0,74µm et 14 µm[24].

R est défini à partir de la loi de Stefan-Boltzmann:

$$R = \sigma\varepsilon\ A_r\ [(T_r + 273)^4 - (T_{sk} + 273)^4]\ F_{cl}. \quad (5)$$

σ est la constante de Stefan-Boltzmann (20,45x 10^{-8} kJ.h^{-1}.m^{-2}.K$^{-4)}$, ε l'émissivité cutanée (0,97), T_r est la température moyenne de rayonnement (°C) et T_{sk} est la température moyenne de la peau (°C); A_r est la surface de la peau rayonnante et F_{cl} est le facteur de réduction des échanges de chaleur sèche précédemment défini[25]. Dans les premiers jours de la vie, l'échange de chaleur par rayonnement peut atteindre 40% des pertes totales de chaleur corporelle dans un environnement de thermoneutralité et peut augmenter à 60 % dans un environnement modérément froid[26].

1.2.4. Échange de chaleur par Evaporation

La perte de chaleur par évaporation au niveau de la peau (E) est décrite par l'expression mathématique suivante :

$$E = h_e\ \omega\ A_e\ (P_{sH2O} - P_{aH2O})\ F_{pcl} \quad (6)$$

h_e est le coefficient de perte de chaleur par évaporation (kJ.h^{-1}.m^{-2}.°C^{-1}) évalué à partir de la relation de Lewis (h_e = 1,67 h_c), ω est la mouillure cutanée en pourcentage variant de 0,1 en peau sèche à 1 pour une surface cutanée totalement mouillée, P_{sH2o} - P_{aH2o} est la différence de pression partielle de vapeur d'eau entre la peau et l'air de l'incubateur (kPa), A_e est la surface cutanée à travers laquelle se produit la perte de chaleur par évaporation et F_{pcl} (sans dimension) est le facteur de réduction du transfert de vapeur d'eau:

$$F_{pcl} = [[1 + 2.22\ h_c\ [I_{cl} - (1 - 1/f_{cl})\ (h_r + h_c)^{-1}]]]^{-1} \quad (7)$$

Chez le nouveau-né de très faible poids de naissance, la perte de chaleur par évaporation prédomine au cours de la première semaine de vie. La faible épaisseur de la peau et le faible niveau de kératinisation ne permettent pas d'assurer l'imperméabilité des couches cutanées. Les nouveau-nés prématurés perdent donc plus d'eau que ceux nés à terme en raison de l'immaturité de leur peau.

1.2.5. Échange de chaleur respiratoire par évaporation

La perte de chaleur par évaporation respiratoire (E_{resp}, $kJ.h^{-1}$) est évaluée par l'équation suivante [27]:

$$\mathbf{E_{resp} = V_E\ \delta\ (\rho_e - \rho_i)} \qquad \mathbf{(8)}$$

V_E est la ventilation minute ($m^3.h^{-1}$), δ la chaleur latente de vaporisation de l'eau ($kJ.Kg^{-1}$), (ρ_e-ρ_i) est la différence d'humidité absolue entre l'air inspiré (ρ_i) et l'air expiré (ρ_e, $kg.\ m^{-3}$).

1.2.6. Échange de chaleur par conduction :

Le transfert de chaleur par conduction (K, $kJ.h^{-1}$) se produit entre la peau du nouveau-né ($\overline{T}_{sk}$) et la surface du matelas (T_m) :

$$\mathbf{K = h_k\ A_k\ (T_m - \overline{T}_{sk})} \qquad \mathbf{(9)}$$

Où h_k est le coefficient de perte de chaleur par conduction qui dépend de la conductivité thermique du matériau en contact avec la surface de la peau et de l'épaisseur de ce matériau, A_k est la surface cutanée à travers laquelle la chaleur est transférée.

1.3. Immaturité de la thermorégulation

Pour assurer un environnement thermique optimal, les nouveau-nés prématurés sont placés dans des incubateurs fermés. Cet environnement, défini comme la thermoneutralité, correspond à une zone dans laquelle, l'environnement thermique permet le maintien d'une température corporelle stable, comprise entre 36,5 et 37,5°C qui caractérise l'homéothermie. Les mécanismes physiologiques assurant l'homéothermie sont alors peu coûteux en énergie faisant intervenir la vasomotricité périphérique et une production de chaleur métabolique minimale. Dans ces conditions, la quantité d'énergie est essentiellement consacrée aux fonctions vitales

et à la croissance pondérale. Pour les nouveau-nés, surtout prématurés, cela implique la nécessité de mesurer en continu la température corporelle afin de la maintenir dans cette zone de neutralité thermique. Ceci fait appel le plus souvent à un incubateur où la température ambiante et l'humidité de l'air ainsi que la vitesse d'écoulement de l'air sont appropriées.

La zone de neutralité thermique du nouveau-né prématuré est beaucoup plus étroite que celle de l'enfant né à terme ou de l'adulte[28]. Pour les nouveau-nés de très petit poids de naissance (moins de 30 semaines de gestation), la plage de thermoneutralité est inférieure à 0,5 °C, de sorte que même une diminution de la température de l'air de seulement 2 °C entraîne une augmentation de la perte de chaleur corporelle de 13,79±2,07 $kJ.h^{-1}.kg^{-1}$ [29]. Le risque d'hypo- ou d'hyperthermie est donc plus grand[27]. En effet, chez ces enfants, les échanges thermiques sont plus importants en raison de la valeur élevée du rapport entre la surface cutanée et le volume corporel, du petit diamètre des segments corporels qui augmentent les pertes de chaleur, de la faible épaisseur du tissu adipeux sous cutané, et des couches superficielles de la peau très perméables à l'eau[30,31]. Plus l'âge gestationnel et le poids à la naissance sont petits, plus ces pertes sont importantes et plus les risques d'hypo et d'hyperthermie sont élevés[25,32–34]. Outre le fait que les nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance ont une surface corporelle relativement grande, une peau mince, un tissu sous-cutané rare, des réserves de glycogène faibles et de graisse brune presque absentes, ils sont incapables de frissonner pour générer de la chaleur sauf aux températures froides extrêmes. En outre, le contrôle vasculaire n'est pas toujours adapté aux besoins de la thermorégulation[22,26–28,31,35–37].

La protection thermique du nouveau-né comporte une série de mesures prises à la naissance et pendant les premiers jours de la vie afin d'éviter tout risque de stress thermique et pour que l'équilibre thermique qui caractérise son homéothermie soit atteint [24].

Tout au long de la vie intra-utérine, la production d'énergie thermique par le fœtus entraîne une température fœtale supérieure d'environ 0,5-0,7 °C à la température du milieu maternel (environ 37,2-37,5 °C). Dès la naissance, le nouveau-né est exposé à l'air et aux surfaces environnantes, dont les températures sont beaucoup plus faiblesque celles à laquelle il était exposé dans l'utérus maternel. A la naissance, la surface de la peau est couverte de liquide amniotique, provoquant une perte de

chaleur par évaporation dans un environnement à faible pression de vapeur d'eau. En conséquence, la température corporelle du nourrisson chute. Ceci est accentué par la température de l'air ambiant dans la salle d'accouchement et la vitesse d'écoulement de l'air qui augmente le refroidissement du corps par convection. Le maintien de sa température corporelle nécessite des réponses thermogéniques qui augmentent la production de chaleur métabolique basale, ainsi qu'une vasoconstriction périphérique qui réduit les pertes de chaleur de la surface cutanée vers l'environnement[19–21].

Si la protection thermique n'est pas adaptée, le nouveau-né développera soit une hypothermie au froid, soit une hyperthermie lorsque la contrainte thermique devient trop importante. Celle-ci est très souvent due à un réchauffement et un isolement thermique vestimentaire excessif. La plupart des refroidissements des nouveau-nés se produisent dans les premières minutes après la naissance. Sans protection thermique, l'enfant peut perdre suffisamment de chaleur pour provoquer une chute de sa température corporelle de 2 à 4 °C dans les dix à vingt premières minutes de vie.

1.4. Incubateurs et prise en charge du prématuré

Même si le réchauffement de l'enfant nouveau-né est assuré depuis toujours par le contact contre un parent, la première tentative d'optimisation de l'environnement thermique du nouveau-né est rapportée en 1835. Il s'agit d'un modèle de cuve chauffante développé en 1835 par Johan Georg von Ruehl (1769-1846) en Russie. Fondamentalement, la cuve «von Ruehl» était simplement une baignoire à double paroi en tôle qui était maintenue au chaud en remplissant l'espace entre les parois d'eau (Figure 1). Ce système très simple a ensuite été diffusé dans toute l'Europe, et est resté un appareil standard pour les soins jusqu'en 1878. Le premier incubateur fermé fut conçu par Stéphane Tarnier en 1880. Ce médecin a posé les bases de la réanimation néonatale et des soins pour les enfants prématurés. Il faut attendre 1881 pour voir la première commercialisation d'un incubateur fabriqué par l'ingénieur français Alexandre Lion. Depuis, la conception des incubateurs modernes a bénéficié des avancées à la fois dans le domaine des matériaux tel que le plexiglass, dans le mode de contrôle de l'environnement à l'intérieur de l'incubateur et dans la mesure

des différents paramètres ambiants caractérisant l'environnement thermique de l'enfant[24,38,39].

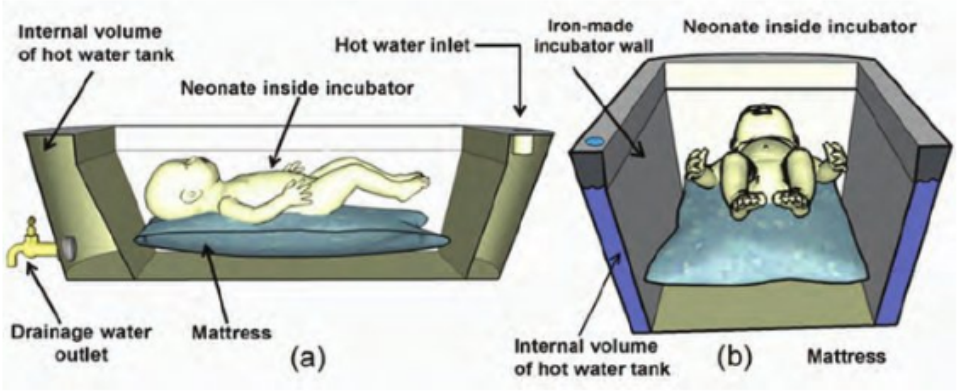


Figure 1:Schéma de la conception de l'incubateur à cuve chauffante «von Ruehl» (1835), (a) vue en coupe latérale, et (b) coupe frontale, selon Silverman (2007) (© MedIT, 2010).

Dans un incubateur, l'environnement thermique optimal est généralement obtenu en utilisant deux modes de contrôle. Le premier contrôle la température de l'air circulant au-dessus de l'enfant (« mode air ») et le second régule la puissance de chauffage de l'incubateur en fonction de la température cutanée (« mode cutané ») généralement mesurée au niveau de la région abdominale et fixée à une valeur comprise entre 36,8 et 37,0 °C. Pour la régulation en « mode air », la température de l'air est déterminée à partir d'abaques définis par Hey (1971)[146] tenant compte du poids de naissance et de l'âge postnatal et permettant d'estimer la température de thermoneutralité. En 1984, Sauer et al. ont proposé une nouvelle définition de la neutralité thermique (Ta,°C) variant selon l'âge gestationnel (AG, SA) et l'âge postnatal (AP, jours) des enfants pendant la première semaine de vie :

$$\mathbf{Ta\ (°C) = 36,6 - 0,34\ AG - 0,28\ AP} \qquad \mathbf{(10)}$$

Au cours de la deuxième semaine de vie, la température optimale de neutralité thermique est corrélée avec l'âge postnatal et la masse corporelle (PN, kg) à la naissance selon la relation suivante :

$$\mathbf{Ta = 36 - 1,4\ PN - 0,03\ AP} \qquad \mathbf{(11)}$$

Les conditions optimales sont alors définies par des températures corporelles de l'enfant qui varient entre 0,2 et 0,3 °C.h^{-1} et par une température corporelle mesurée dans le tiers supérieur de l'œsophage comprise entre 36,7 et 37,3°C.

Dans ce travail de thèse, nous utilisons un logiciel de calcul de la température optimale (PRETHERM) implanté sur l'incubateur INOTHERM (Médipréma SAS, Tauxigny, France). Ce logiciel est basé sur le principe de la calorimétrie analytique directe consistant à prendre en compte l'ensemble des échanges de chaleur décrits précédemment entre le nouveau-né et son environnement (équations 1-9).

1.5. Ictère néonatal

Près de 60% des nouveaux nés à terme et 80% des nouveaux nés prématurés présentent une hyper bilirubinémie[40,41]. La bilirubine est toxique pour le système nerveux central du nouveau-né. Un taux sérique élevé peut provoquer une encéphalopathie aiguë appelé « ictère nucléaire » conduisant le plus souvent à des troubles neurologiques permanents[42,43]. La bilirubine traverse la barrière hémato-encéphalique et s'accumule dans les régions du cerveau, notamment dans les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet[43]. Elle peut alors induire une apoptose neuronale, des cellules gliales; des astrocytes, et des oligodendrocytes[43].
La photothérapie est le traitement de première intention dans la prise en charge de l'ictère néonatal[40] et représente une des interventions thérapeutiques les plus fréquemment utilisées dans les soins néonatals. L'efficacité de la photothérapie dans la réduction de l'hyperbilirubinémie excessive non conjuguée a été validée par des essais cliniques. Sa mise en œuvre a considérablement réduit l'utilisation des exsanguino-transfusions[44,45]. La réponse clinique à la photothérapie dépend de l'efficacité du dispositif de photothérapie ainsi que de l'équilibre entre les taux de production et d'élimination de la bilirubine du nouveau-né[46,47]. L'absorption de la lumière par la bilirubine dans la peau la transforme de la Z, Z-bilirubine native non polaire et toxique en isomères plus polaires de la bilirubine: les isomères de configuration Z, E- et E, Z-bilirubine et les isomères structurels E, Z- et E, E-lumirubine, qui peuvent ensuite être excrétées dans la bile et l'urine sans conjugaison. L'isomérisation configurationnelle est réversible, tandis que la formation de lumirubines est irréversible. La photoiosomérisation de la bilirubine en divers isomères E, Z, qui sont solubles dans l'eau et peuvent être excrétés dans l'urine et la bile sans conjugaison, pour produire de la lumirubine (un isomère structurel de la bilirubine) qui est excrétée dans la bile [48.]

1.6. Traitement de l'ictère du prématuré par photothérapie

L'étude de Brown et al. (1985)[45] a montré que la photothérapie réduisait le recours à l'exsanguino-transfusion, une découverte importante qui a radicalement changé la pratique clinique. Mais cette analyse n'était pas suffisamment puissante pour tirer des conclusions sur le risque de décès par rapport aux sujets témoins, en particulier pour les enfants de plus faible de poids de naissance. Le risque relatif était de 1,49 pour le nouveau-né avec un poids de naissance inférieur à 1000 g mais cela a été uniquement observé lorsque les sources lumineuses émettaient des irradiations beaucoup plus faibles et vraisemblablement avec une exposition à des longueurs d'onde suboptimales[44,45,49].

L'initiation et la durée de la photothérapie sont basées sur la concentration de bilirubine, l'âge postnatal et le niveau de risque de neurotoxicité[46,50]. Il n'y a pas de méthode standardisée pour la photothérapie. Cette pratique varie considérablement d'une unité à l'autre, tout comme les types de lampes utilisées[51]. L'efficacité de la photothérapie dépend de l'irradiance (« dose » de photothérapie administrée). Elle dépend d'un certain nombre de facteurs cliniques tels que : la distance entre le nouveau-né et l'appareil de photothérapie[42,46,52], la longueur d'onde de la lumière bleue[51,53,54], la surface corporelle exposée du nouveau-né et la durée d'exposition à la photothérapie[51,55]. Le spectre de lumière délivré par une unité de photothérapie est déterminé par le type de source lumineuse et les filtres utilisés. Les unités de photothérapie couramment utilisées émettent de la lumière du jour, des tubes fluorescents blancs froids, bleu ou «bleu spécial». Les tubes fluorescents bleus spéciaux (par exemple, F20T12 / BB ou TL 20 W / 52) fournissent des irradiances plus élevées que les tubes fluorescents bleus ordinaires[51,56]. D'autres unités utilisent des lampes halogènes au tungstène dans différentes configurations, autonomes ou faisant partie d'un dispositif de chauffage par rayonnement[57]. Depuis les années 2000, un système utilisant des diodes électroluminescentes à haute intensité en nitrure de gallium a été introduit[53]. Les systèmes à fibres optiques transmettent la lumière d'une natte à haute intensité à une couverture à fibres optiques[58,59].

1.7. Principe de fonctionnement des appareils de photothérapie

Le premier appareil de photothérapie appelé «la machine d'éclairage du berceau» en anglais “the cradle illumination machine” fut construit par les ingénieurs de l'hôpital de Southend-Royaume-Uni [51,60]. Le dispositif incorporait un réflecteur en acier inoxydable en forme de demi-cylindre fixé à un support mobile, qui pouvait être réglé en hauteur. A l'intérieur de ce demi-cylindre, huit tubes fluorescents bleu clair 20W (420–480 nm) avaient été fixés. La puissance d’éclairement des tubes lumineux pouvait être réduite, présageant des capacités similaires dans les équipements de photodiodes modernes. Plusieurs types de sources lumineuses ont été utilisés depuis pour fournir une photothérapie[53,55,61,62]. Chaque source a ses avantages et ses inconvénients particuliers détaillés ci-dessous.

1.7.1. Tubes Fluorescents

La plupart des appareils actuellement commercialisés semblent avoir des sources de lumière qui se situent dans la gamme de longueurs d'onde de 400 à 520 nm (bleu à bleu-vert). Historiquement, des tubes bleus spéciaux étaient parfois combinés avec des tubes fluorescents blancs réguliers pour atténuer l’inconfort ressenti par le personnel soignant exposé à la lumière bleue. La couleur bleue n'est détectée que dans les régions périphériques de la rétine et non dans la fovéa. Un ingénieur de Westinghouse a expliqué que de ce fait, la sensation de nausée peut être ressentie dans les pièces éclairées par la lumière bleue : l'œil ne pouvant pas accommoder, cela entraîne une sensation d’inconfort et de troubles dans les déplacements ou des nausées[51].

Un inconvénient majeur de l’utilisation de tubes fluorescents est la diminution significative de l’irradiance au cours du temps. Leur performance doit donc être régulièrement contrôlée par radiomètrie. Généralement ils doivent être remplacés après 1000 à 2000 heures d'utilisation[63] Un autre problème est la production de chaleur qu’ils émettent, ce qui nécessite une surveillance étroite de la température corporelle du nourrisson. Six à dix tubes sont généralement installés dans un panneau avec un réflecteur. Des niveaux d’irradiations de 20 à 40 μW .cm^{-2} .nm^{-1} peuvent être ainsi être atteints, en particulier si l’irradiance est augmentée par des feuilles et des rideaux réfléchissants blancs[62,64] .

1.7.2. Halogènes spotlight (projecteurs)

Ces sources lumineuses sont souvent intégrées à des incubateurs ouverts, ce qui peut, selon les caractéristiques de leur conception, limiter leur flexibilité d'usage. Les spotlights produisent souvent beaucoup de chaleur et, pour cette raison, sont un risque pour le nourrisson, même si cela peut augmenter l'irradiance[51]. Ils produisent une empreinte circulaire de lumière, avec des irradiances diminuant considérablement en périphérie. Le cône de lumière produit par les spotlights présente une irradiance maximale au centre de la zone d'émission, une irradiance minimale en périphérie de la zone et entre les deux une diminution discontinue de l'irradiance. Il est donc essentiel d'optimiser le positionnement du dispositif pour fournir une exposition lumineuse maximale au nouveau-né. Ainsi, les nouveau-nés de grande taille peuvent ne pas recevoir une puissance spectrale optimale (irradiance x surface corporelle irradiée) car certaines parties de leur corps peuvent se trouver au-delà de l'empreinte circulaire de la lumière. Comme la tête du nouveau-né constitue une grande partie de la surface corporelle irradiée, cela rend complexe une distribution uniforme de l'irradiance sur l'ensemble du corps.

1.7.3. Fibre optique

Ces appareils utilisent des fibres optiques flexibles « tissées » pour transmettre la lumière à un diffuseur (Pad) ou à une couverture. Cette lumière est située principalement dans la plage de 400 à 550 nm d'une lampe halogène ou de diodes électroluminescentes bleues à haute intensité et haute puissance (LED). Le coussin / couverture peut être placé sous le bébé ou peut être enroulé, selon sa taille par rapport au bébé. Comme il y a un apport minimal de chaleur au niveau du coussin / de la couverture, il peut être placé en contact direct avec la peau d'un nourrisson. Les coussins / couvertures sont souvent utilisés comme la seule source de photothérapie pour les enfants de petite taille, mais peuvent être utilisés en complément d'une photothérapie par lampe et ainsi augmenter la puissance spectrale pour les nourrissons ayant besoin d'une photothérapie intensive. Ils peuvent également être utilisés pour produire une photothérapie continue chez les nourrissons subissant une exsanguino-transfusion.

1.7.4. Diodes électroluminescentes bleues : LED

Depuis les années 2000, les LED remplacent de plus en plus les tubes fluorescents et les ampoules halogènes comme source lumineuse favorite pour traiter l'hyperbilirubinémie[61]. Les LED bleues émettent de la lumière dans un spectre réduit (450–470 nm), qui inclut la longueur d'onde d'absorption maximale (458 nm) pour la photoisomérisation de la bilirubine. Les LEDs présentent un certain nombre d'avantages, ce qui explique leur utilisation croissante dans le domaine clinique[51]. Elles sont durables (> 20 000 heures), produisent très peu de chaleur et consomment peu d'énergie. Dans certains appareils, l'irradiance peut être facilement ajustée à un niveau élevé, correspondant à la définition de la photothérapie intensive (> 30 μW .cm^{-2} .nm^{-1}) par l'American Academy of Pediatrics (AAP) en 2004 [47]. Des tubes contenant des LED sont désormais disponibles et peuvent remplacer les tubes fluorescents dans les appareils suspendus sans modification du ballast, réduisant ainsi les coûts de remplacement complet des appareils de photothérapie.

1.8. Paramètres influençant l'efficacité d'un traitement par photothérapie chez le nouveau-né

L'efficacité de la photothérapie (puissance spectrale) est déterminée par l'irradiance et la surface cutanée exposée qui sont deux facteurs essentiels [42,44,47,5147,52,65,66]

L'intensité lumineuse ou la production d'énergie est définie par l'irradiance et correspond au nombre de photons (énergie spectrale) qui sont délivrés par unité de surface (cm^2)[47]. La dose de photothérapie est une mesure de l'irradiance délivrée pour une durée spécifique ajustée à la surface corporelle exposée. L'irradiance est mesurée avec un radiomètre (W.cm^{-2}) ou un spectroradiomètre (μW·.cm^{-2}.nm^{-1}) sur une bande de longueur d'onde donnée.

Malheureusement, dans la littérature il n'existe pas de méthode normalisée pour recommander les doses optimales de photothérapie. Il est donc difficile de comparer les études publiées sur l'efficacité de ce traitement et les données des fabricants sur l'irradiance produite par différents systèmes [51]. Les mesures de l'irradiance d'un même système, à l'aide de différents radiomètres, peuvent également aboutir à des résultats sensiblement différents[47]. Les mesures sous des lumières avec un spectre d'émission très concentré (par exemple une diode électroluminescente bleue) varient considérablement d'un radiomètre à l'autre, car les spectres de réponse des radiomètres varient d'un fabricant à l'autre. Les fabricants de systèmes de photothérapie recommandent généralement un radiomètre spécifique à utiliser pour

mesurer la dose de photothérapie lorsque leur système est utilisé[47]. La Commission électrotechnique internationale (The International Electrotechnical Commission IEC) définit la « surface effective » comme la surface de traitement prévue qui est éclairée par la lumière de photothérapie. La taille de la surface standardisée recommandée par cette commission est : 60 x 30 cm[47,67].

1.8.1. Choix d'une longueur d'onde optimale

Plusieurs études ont décrit une photothérapie optimale lorsqu'on utilise de la lumière bleue dans le spectre d'émission de 460 à 490 nm délivrée avec un rayonnement lumineux ≥30 μw .cm^{-2} sur la plus grande surface corporelle possible[46,51,68]. La plupart des appareils de photothérapie émettent suffisamment dans la région bleu-vert du spectre visible pour être efficaces pour une utilisation en photothérapie standard[47]. Le spectre de la lumière blanche visible couvre environ 350 à 800 nm. La bilirubine absorbe le plus fortement la lumière visible dans la région bleue du spectre (460 nm). L'absorption de la lumière transforme les molécules de bilirubine non conjuguées liées à l'albumine sérique humaine en photoproduits de bilirubine (principalement des isomères de bilirubine)[42,48,69]. En raison des propriétés photophysiques de la peau, la lumière la plus efficace in vivo se situe probablement dans la région bleue à vert (460–490 nm)[69].

Quelle longueur d'onde Optimale de la Photothérapie ?

La première unité de photothérapie expérimentale était basée sur une émission de lumière bleue, avec une longueur d'onde de pointe de 420 à 480 nm[60]. Aujourd'hui, les sources lumineuses avec un spectre d'émission maximal autour de 460 nm sont largement utilisées. La directive 2004 de l' Académie Américaine des Pédiatres (AAP) avance que cette longueur d'onde est la plus efficace pour l'élimination de la bilirubine dans le sang de l'enfant [47]. Cependant, cette question de l'efficacité de la longueur d'onde ne se limite pas à la photoconversion de la bilirubine, mais elle inclut également celle de la pénétration de la lumière dans les couches cutanées pour atteindre les molécules de bilirubine en circulation. Des études récentes [64,70] sur la cinétique de photoisomérisation de la bilirubine, montrent que les photoisomères commencent à apparaître dans la circulation quelques minutes après exposition à la

lumière. Récemment, Lamola et al. [71] utilisant un modèle des propriétés optiques de la peau pour calculer les fractions de lumière absorbées par la bilirubine à différentes longueurs d'onde ont montré qu'une longueur d'onde de 476 nm était plus efficace que celle fixée à 460 nm. En utilisant un modèle optique de la peau différent, Agati et al. [69] avait également proposé une longueur d'onde de 495 ± 10 nm permettant d'atteindre une efficacité optimale supérieure. Ces résultats suggèrent qu'une amélioration significative de la photothérapie pourrait être obtenue avec l'introduction de nouvelles lampes émettant dans la région spectrale bleu-vert entre 490 et 510 nm.

Dans leur première étude comparant des appareils avec des tubes fluorescents bleus (452 nm) et turquoises (490 nm), Ebbesen et al. [72] ont constaté une réduction plus importante de la bilirubine sérique total chez les nourrissons traités avec des tubes turquoise pendant 24 h. Cependant, lorsque ces auteurs [73] ont utilisé des LED bleues (459 nm) et turquoise (497 nm), ils n'ont pas observé de différence dans la réduction de la bilirubine sérique totale. Cependant, en utilisant les mêmes longueurs d'ondes, ils ont montré que les nourrissons exposés à la lumière dont la longueur d'onde était de 459 nm avaient la plus forte concentration de photoisomères de Z, E-bilirubine et de bilirubine totale par rapport aux groupes exposés à 497 nm[74]. En revanche, les nourrissons traités avec une lumière de 497 nm avaient une concentration plus élevée de E, Z-bilirubine, tandis que la concentration de E, Z-lumirubine n'était pas différente entre les 2 groupes exposés à 459 vs à 497 nm.

Des études *in vitro* ont suggéré que l'hémoglobine pourrait absorber la lumière dans la peau rivalisant ainsi avec la bilirubine pour l'absorption de la lumière [71,75]. Mreihil et al. [70] ont effectué une analyse post hoc de leurs données sur les isomères de l'hémoglobine et de la bilirubine et ont constaté que pendant les 15 à 30 premières minutes de photothérapie intensive, la formation de photoisomères était significativement plus élevée chez les nourrissons avec une hémoglobine <14,5 g / dL que chez ceux avec> 14,5 g / dL. Cependant, après 60 min et au-delà, les différences n'étaient pas significatives. Donneborg et al. [76] ont réalisé une étude prospective chez des nouveau-nés à terme sains ou à terme précoce (âge gestationnel [GA]> 33 semaines) présentant une hyperbilirubinémie non hémolytique et un poids corporel> 1800 g. Ces auteurs ont constaté qu'après 24 h de photothérapie, il y avait un effet significatif de la concentration d'hémoglobine sur la

diminution des taux sériques de bilirubine total ce qui correspondait à −3,61 µmol de bilirubine / mmol d'hémoglobine, après ajustement pour l'âge postnatal et le taux sériques de bilirubine au début du traitement. Ainsi, les calculs théoriques et les données in vitro semblent être étayés par les résultats des études réalisées *in vivo*.
Ainsi, il apparaît que la question importante des longueurs d'onde optimales utilisées pour la photothérapie reste posée.

1.8.2. Distance entre la source et le patient

Dans plusieurs études, la distance entre la source de lumière et les nouveau-nés est de 40 à 50 cm car la production de chaleur à partir des tubes fluorescents risque de produire un stress thermique et un risque de déshydratation chez l'enfant lorsque cette distance est réduite[52,77]. Le positionnement du dispositif de photothérapie le plus près possible du nourrisson augmente les niveaux d'irradiance et, par conséquent, l'efficacité du traitement[77]. D'autre part, ce positionnement au plus près réduit la taille du cône de lumière et entraîne donc des pertes d'efficacité de l'irradiance reçue. Si une source de lumière spécifique produit une chaleur excessive, comme cela s'observe avec les appareils à lampe halogène, un positionnement trop proche de la lampe par rapport au nourrisson peut augmenter le risque de brûlure thermique[47,78,79]. Par conséquent, le respect des instructions de sécurité indiquées par le fabricant est primordial.
Aujourd'hui, la photothérapie la plus fréquemment utilisée est un traitement unidirectionnel (conventionnel) avec de la lumière bleue dans un spectre d'émission étroit de 460 nm, qui est le pic d'absorption de la bilirubine sérique. Les appareils de photothérapie les plus récents sont composés de LED qui ne génèrent qu'une petite quantité de chaleur. Cette technologie permet de réduire la distance de la source lumineuse au nourrisson et donc d'augmenter l'irradiance lumineuse. Mais l'efficacité de ces appareils en terme de baisse de la bilirubine n'a pas été étudiée [80].

1.8.3. Surface cutanée exposée

Plus la surface corporelle exposée est grande, plus l'irradiance reçue est importante et plus la chute de la bilirubine sérique est rapide. Mais l'exposition de 100% de la surface corporelle à la lumière bleue est limitée par l'utilisation des protections oculaires et de couches[46]. L'éclairage circonférentiel permet une exposition d'environ 80% de la surface totale du corps[81]. Cependant, chez le nouveau-né prématuré instable élevé en incubateur fermé, l'éclairage circonférentiel n'est pas réalisable. On utilise donc un éclairage plan, avec une surface cutanée exposée bien moindre[46,81,82]. Changer la posture du nouveau-né toutes les 2 à 3 heures permet cependant d'augmenter l'efficacité totale du traitement[51,83].

1.9. Autres effets Physiologiques de la photothérapie

L'absorption maximale de la bilirubine en terme de longueur d'onde se situe autour de 478 nm [71]. Une molécule telle que l'hémoglobine, a un spectre d'absorption qui chevauche sensiblement celui de la bilirubine et peut donc entrer en compétition si l'on considère l'absorption des photons. [71,75]. Par conséquent, l'hématocrite est à considérer lors de l'évaluation de l'efficacité de la photothérapie [71,75].

L'impact sur la régulation thermique a été indirectement abordée par la surveillance de la température corporelle[84]. La photothérapie peut provoquer une augmentation de la température corporelle sans atteindre le niveau d'hyperthermie[84–89].

La perte d'eau transcutanée augmente pendant la photothérapie sous une lumière fluorescente chez les nouveau-nés [90] . Cette observation a été confirmée par le fait que cette perte d'eau transcutanée diminuait significativement lors de photothérapie par fibre optique sur des zones cutanées traitées par pommade hydrophobe [58].

Chez l'humain, la photothérapie diminue les débits cardiaque et rénal et à l'inverse augmente le débit sanguin cérébral, de la peau et des membres [84,91,92]. La photothérapie provoquerait une vasodilatation en augmentant la production de monoxyde d'azote (nitric oxyde : NO), ce que l'on définit comme la «photorelaxation»[84]. Le NO est l'un des facteurs régulant le tonus vasculaire et la pression artérielle du nouveau-né prématuré [93–96]. Furchgott (1991) dans ses études *in vitro* a montré que la photothérapie pouvait provoquer une vasodilatation par un mécanisme NO médié par le Guanosine monophosphate cyclique (c-GMP)[94]. Des études in vitro utilisant le facteur de relaxation dérivé de l'endothéliol (EDRF) et le c-GMP ont également montré que la photorelaxation induite par la lumière pouvait être

inhibée par les antagonistes du NO[84]. Cependant, les données cliniques sont contradictoires[12]. Dans l'étude de Benders et al. (1999)[91] la photothérapie a été appliquée pendant 12 heures à 27 nouveau-nés prématurés d'un âge gestationnel inférieur à 32 semaines : la pression artérielle moyenne était inchangée, mais chez 50% des nouveau-nés prématurés, un canal artériel patent a été détecté.

La photothérapie prolongée a été associée à des augmentations du stress oxydant, de la peroxydation lipidique et à une carence en riboflavine[68]. L'un des effets de la génération de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène à partir de la photo-oxydation est potentiellement inquiétant[97].. Stevenson et al. (2016) ont montré que l'exposition à des lampes fluorescentes blanches et bleues de rats nouveau-nés pouvait entraîner des réactions de photo-oxydation rapides[44]. Ces auteurs rapportent une augmentation du monoxyde de carbone *in vivo* principalement au niveau de la peau et d'autres tissus internes atteints par la lumière [44]. Le monoxyde de carbone (CO) peut être produit via plusieurs mécanismes, tels que la photo-oxydation et la péroxydation des lipides membranaires et d'autres composés organiques[44,97–99]. Bien que la lumière LED bleue soit moins photo-oxydante, elle entraîne une augmentation mesurable de la production de CO[99].

Les effets à long terme de la photothérapie sont débattus[100],[101]. Dans une cohorte de 499621 nouveau-nés suivi pendant 19 ans, la photothérapie néonatale n'était pas associée à un risque accru de leucémie et de cancer du foie[100]. Une autre étude de cohorte portant sur plus de 5 millions de nouveau-nés a montré que la photothérapie doublait le risque de leucémie myéloïde et de cancer du rein avant l'âge d'un an[101]. Plusieurs études biologiques suggèrent que la photothérapie pourrait avoir un effet cancérogène sur les cellules hématopoïétiques[102]. Dans une étude égyptienne portant sur 135 nouveau-nés, la photothérapie a été associée à des dommages de l'ADN et à l'apoptose cellulaire dans les lymphocytes[103]. La photothérapie et l'ictère ont également été associés à une augmentation de l'échange des chromatides sœurs dans les lymphocytes du sang périphérique[104].

PARTIE 2 : OPTIMISATION DE L'ENVIRONNEMENT THERMIQUE DU NOUVEAU-NE PREMATURE A L'AIDE DES MODELES MATHEMATIQUES

Partie 2 : *Optimisation de l'environnement thermique du nouveau-né prématuré à l'aide des Modèles mathématiques*

1. Résumé

L'optimisation de l'environnement thermique d'un nouveau-né prématuré reste un défi dans les soins cliniques de routine[29,37,105].

Les nouveau-nés, en particulier les prématurés, ont des difficultés à maintenir constante leur température corporelle. Ainsi, ils sont soignés à l'intérieur des incubateurs dont l'environnement thermique est contrôlé afin d'améliorer leur état thermique, d'assurer l'homéothermie et de surveiller leur température corporelle ainsi que d'autres signes vitaux.

Les processus complexes de transfert de chaleur entre les nouveau-nés, l'air et les surfaces environnantes sont associés à leur croissance et à leur survie[106]. Plusieurs méthodes sont utilisées afin de mieux comprendre ces transferts de chaleur sèche et latente telles que : mannequin thermique, simulation numérique, modélisation mathématique [107]. Ces analyses de transfert de chaleur peuvent être réalisées à l'état de thermoneutralité, mais aussi lors de processus cliniques transitoires (refroidissement lors de l'ouverture d'incubateur ou à l'inverse échauffement lors d'IRM, d'expositions sous incubateur radiant ou sous photothérapie)[108].

Compte tenu des problèmes d'éthiques posés par l'expérimentation sur des patients particulièrement vulnérables[109,110], dans ce travail, nous avons utilisé une approche par modélisation mathématique. Ces modèles peuvent fournir des connaissances détaillées sur les processus de transfert de chaleur et les interactions corps-environnement en situations expérimentales pouvant présenter un risque pour l'enfant. L'objectif de ces méthodes est d'analyser l'effet des variations des différentes conditions ambiantes, telles que la température et l'humidité de l'air, les températures des parois de l'incubateur, la température de surface du matelas sur lequel repose l'enfant ou du débit d'air, sur les pertes de chaleur. L'état thermique de l'enfant peut être appréhendé grâce à des indicateurs physiologiques comme la production de chaleur métabolique et les températures de la peau et du corps. Les outils mathématiques peuvent être utilisés pour planifier et optimiser les thérapies de réchauffement et pour comprendre les processus impliqués dans le développement

de l'hyperthermie ou de l'hypothermie. Les modèles permettent la simulation et la prédiction de situations cliniques sans impliquer de vrais patients dans des essais expérimentaux. Ces sont des outils d'aide aux soins et au diagnostic qui reposent sur les équations classiques d'échanges de chaleur précédemment décrites dans le chapitre 1. Ils présentent cependant un certain nombre d'incertitudes concernant les valeurs des coefficients de convection, de rayonnement, de la mesure de la température moyenne de rayonnement et des facteurs de réduction dus à l'isolement vestimentaire (équations 2,3,4,5). Ces incertitudes sont essentiellement liées au fait que l'on ne dispose que de très peu de données sur ces valeurs dans la littérature en particulier en raison des relations entre ces coefficients et les dimensions anthropométriques des enfants.

Les avantages et limites de ces approches par modélisations et les procédures permettant de résoudre une partie de ces incertitudes grâce à un modèle physique mannequin (décrit ci-dessous : partie 3) simulant les formes anatomiques d'un nouveau-né système ont fait l'objet d'une publication :[108] « Can Mathematical Models of Body Heat Exchanges Accurately Predict Thermal Stress in Premature Neonates ? » publiée dans MDPI journal section Biosciences and Bioengineering, Avril 2019.

L'objectif du travail que nous décrivons dans cette thèse était d'évaluer l'impact du traitement par photothérapie à LED sur les échanges de chaleur et sur le risque de stress thermique du nouveau-né prématuré. Le second objectif était de proposer des recommandations qui permettraient de conserver une température optimale de neutralité thermique lors de soins sous ce procédé de photothérapie sans toutefois impacter l'efficacité de ce traitement qui dépend fortement du niveau d'irradiance.

Les appareils utilisés pour le traitement par photothérapie et les méthodes de mesures de leurs émissions sont décrits ci-dessous dans une première partie. Dans une seconde partie, nous décrivons comment les différents échanges de chaleur ont été quantifiés à l'aide du mannequin thermique et d'un dispositif décrit ci-dessous. Pour terminer nous décrirons comment la température optimale de l'air de l'incubateur a été calculée à l'aide du modèle mathématique utilisé dans le logiciel PRETHERM.

applied sciences

MDPI

Review

Can Mathematical Models of Body Heat Exchanges Accurately Predict Thermal Stress in Premature Neonates?

Stéphane Delanaud [1,*], Fatima Chahin Yassin [1], Estelle Durand [1], Pierre Tourneux [1,2] and Jean-Pierre Libert [1]

[1] PériTox (UMR_I 01 Unité Mixte INERIS), CURS, Présidence, Chemin du Thil, Université de Picardie Jules Verne, F-80000 Amiens, France; fatima.yassine@u-picardie.fr (F.C.Y.); estelle.durand@u-picardie.fr (E.D.); Tourneux.Pierre@chu-amiens.fr (P.T.); jean-pierre.libert@u-picardie.fr (J.-P.L.)

[2] Pediatric intensive care service, CHU Amiens-Picardie, F-80000 Amiens, France

* Correspondence: stephane.delanaud@u-picardie.fr; Tel.: +33-(03)-22827747

Received: 31 January 2019; Accepted: 6 April 2019; Published: 13 April 2019



Featured Application: Assistance with care for low-birth- weight neonates, diagnosis of thermal stress, and the manufacture of closed incubators.

Abstract: Mathematical models of body heat exchanges can be used to define the thermal limits needed to protect premature neonates nursed in incubators against thermal stress–stress that can have potentially devastating impairments on neurological development and body growth. Predictive models can help caregivers to keep a neonate's body temperature within the normal range and to solve problems that arise during intensive care, such as the risk of hyperthermia during phototherapy, the risk of hypothermia during transport from one clinical centre to another, and the use of a plastic bag to reduce skin water loss and body dehydration. Here, we review the strengths and limitations of models used to predict the risk of thermal stress, with a focus on uncertainties in the algorithms governing heat transfers between the neonate's skin and the complicated thermal environment encountered in incubators. We describe attempts to reduce the large number of empirical assumptions and uncertainties in this field, and suggest ways of more accurately modelling optimal thermal conditions for neonates nursed in closed incubators.

Keywords: model; neonate; body heat exchange; nursing care; incubator; thermal management

1. Introduction

Optimizing a premature neonate's thermal environment is still a challenge in routine clinical care. There are several reasons why poorly effective thermoregulatory responses to thermal changes increase the risk of thermal stress in preterm infants. Firstly, the level of basal metabolism (when expressed per unit of skin surface area) is lower in preterm infants than in adults. Secondly, the sweat glands do not operate effectively in infants with a gestational age below 30 weeks [1]. Thirdly, there is evidence to suggest that immature neonates' peripheral vasomotor responses are impaired during the first few hours after birth [2,3]. Fourthly, the skin's high permeability increases evaporative heat losses. Lastly, body heat exchanges with the environment are larger in infants than in adults as a result of the high skin surface area/body volume ratio and the body segments' high degree of curvature.

Optimal thermal conditions are generally defined those resulting in a core body temperature of between 36.5 and 37.5 °C [4]. Heat stress (corresponding to a core body temperature above 37.5 °C) can result from increased body heat storage caused by (i) over-insulation from excessive clothing, (ii) high environmental temperatures, (iii) fever and/or (iv) immature, inefficient thermoregulatory processes.

Body overheating can also occur if a neonate is wrapped in a plastic bag at birth [5,6]; indeed, several researchers have called for further research into the effectiveness of this procedure [5,7,8]. When heat stroke (extreme body temperature ≥40 °C) occurs, cell damage leads to coma, shock, convulsions, severe neurological impairments, kidney failure and haemorrhage [9].

The World Health Organization defines cold stress as a core body temperature of between 36.0 and 32.0 °C. When exposed to low ambient temperatures, the neonate reduces its peripheral blood flow and increases the metabolic heat production. This mechanism decreases the energy available for tissue synthesis and thus impairs body growth. The increase in the metabolic rate induces hypoglycaemia and blood acidosis through the release of lactic acid. Prolonged cold exposure is life-threatening. For example, Laptook et al. [5] reported that the odds ratios for late sepsis and death respectively increased by 11% and 28% for a 1 °C decrement in admission body temperature. In summary, the pathological effects of thermal stress in neonates are particularly devastating, and include severe impairments in neurological development and body growth.

Here, we review the strengths and limitations of models used to both predict the optimal thermoneutral incubator air temperature (T_{inc}) for nursed neonates and avoid the risk of thermal stress. Ideally, a model should incorporate all the variables related to body temperature regulation. However, given the complexities of the body's thermoregulatory system and the simplifications needed to describe the various heat transfers between the skin surface area and the environment, care providers do not yet trust these models to make accurate predictions.

2. Why Are Mathematical Models of Value?

Interest in using mathematical models of body heat exchanges is growing steadily, despite the fact that the complex equations describing these exchanges have to be simplified for successful implementation. This growth in interest is illustrated by the development of computer programs for determining the optimal thermal environment for low-birth-weight neonates in a closed incubator. The development of this type of quantitative model is also driven by the need to better understand how a neonate responds to extreme body overheating or cooling; for obvious ethical reasons, these situations cannot be studied directly.

In general, management of an incubator's thermal environment is based on the measurement of physiological variables. Environmental control is mainly focused on air temperature and thus does not take account of other relevant environmental parameters. The difference between peripheral skin temperatures (at the hand or foot) and central (abdominal) skin temperatures can also be used to assess heat stress because it disappears when the neonate is overheating. Hypothermia and hyperthermia can also be detected by measuring the internal (core) temperature, which is assumed to reflect changes in body heat storage. Although the rectal temperature remains the gold standard for measuring excessive body warming, the placement of a temperature probe in the rectum is not recommended in routine clinical practice because it is associated with a risk of rectal perforation especially in very small neonates [10]. However, few other measurement sites and monitoring devices have been studied. The tympanic temperature is thought to reflect the core body temperature, given its proximity to the hypothalamus (the coordinating centre for body temperature control) and its vascular supply. However, the ear drum can also be perforated by a temperature probe. The axillary temperature is a safe option but its accuracy is questionable; measurements can be influenced by the peripheral regional vasoconstriction that occurs in some cases of malignant hyperthermia (due to high levels of circulating catecholamines). As with the rectal temperature, measurement of the oesophageal temperature is not recommended in routine clinical practice. Moreover, these local temperatures do not correspond to the "core body temperature"—the erroneous use of the latter term in certain publications. Lenzi et al. [11] reported that in both humans and rabbits, thermoregulatory adjustments involve opposite regional temperature changes. Cross et al. [12] showed that in a thermoneutral environment, the rectal temperature was lower than the oesophageal and aural temperatures. Temperatures close to

that of rectum can be found in the deep central organs but not elsewhere, and so it is better to express the risk of thermal stress in terms of body heat storage.

Hence, computer models are based on the maintenance of a balance between metabolic heat generation in the body (M) and heat exchanges (by conduction, convection, evaporation and radiation) between the skin and the environment (Figure 1).

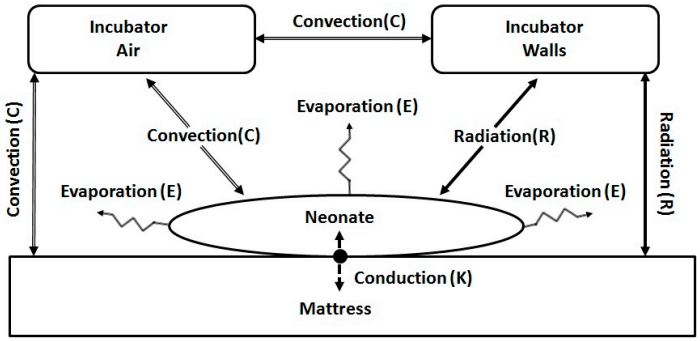


Figure 1. A simplified block diagram of the heat exchanges between the neonate's skin and the environment: K, C, R and E are respectively the conductive, convective, radiant and evaporative heat transfers.

The radiant heat flux (R) between the neonate's skin and its surroundings is described by Stephan–Boltzmann's law:

$$R = h_r\left[\left(\overline{T}_{sk} + 273\right)^4 - \left(\overline{T}_r + 273\right)^4\right] F_{cl} \quad (1)$$

where h_r is the radiant heat transfer coefficient, $\overline{T}_r$ is the mean radiant temperature of the surrounding radiant surfaces, $\overline{T}_{sk}$ is the mean skin temperature, and F_{cl} is the reduction factor due to due to the diaper (together with a bonnet and/or a transparent plastic bag, if present). For premature infant clothing insulation consisted of a diaper in combination with a bonnet covering the scalp and / or a transparent plastic bag covering the torso and the limbs.

The heat loss by transepidermal water loss (E) can be formulated as:

$$E = h_e\ \omega\ (P_{sH20} - P_{aH20})\ F_{pcl} \quad (2)$$

where h_e is the evaporative heat loss coefficient, ω is the fraction of skin area that is completely wet, $P_{sH20} - P_{aH20}$ is the water vapor partial pressure difference between the skin (P_{sH20}) and the air, (P_{aH20}), and F_{pcl} is the reduction factor for water vapor transfer due to the diaper (together with a bonnet and/or a transparent plastic bag, if present). To take account of the fact that extremely-low-birth-weight neonates have a very thin skin (enhancing transepidermal water loss), ω varied from 0.412 on the first day of life to 0.08 after 10 days of life [13].

Evaporative heat loss (due to breathing) can be expressed as:

$$Eresp = V_E\ \delta\ (M_e - M_i) \quad (3)$$

where V_E is the pulmonary ventilation rate, δ is the latent heat of water vaporization, and $M_e - M_i$ is the difference in water content between expired air (Me) and inspired air (Mi). When a neonate is receiving ventilatory support or oxygen support, M_i is the water content of the supplied air or oxygen.

The heat transfer from the skin surface to the moving air in the incubator (C) is quantified as:

$$C = h_c\left(T_a - \overline{T}_{sk}\right)F_{cl} \quad (4)$$

where h_c is the convective heat transfer coefficient, and T_a is the incubator air temperature. Natural convection (also termed "free convection") is driven by the temperature difference between the air and

the skin. Forced convection occurs at air speeds of more than 0.2 m/s. Mixed-mode convection occurs between these two limits.

The convective heat loss through the respiratory tract is defined as:

$$Cresp = V_E\ Cp\ (T_e - T_i) \quad (5)$$

where Cp is the heat capacity of the air, and T_e − Ti is the temperature difference between expired air and inspired air. In a closed incubator, $T_i = T_a$. When a neonate is receiving ventilatory support or oxygen support, T_i is the temperature of the supplied air or oxygen.

The heat conducted from the skin to the mattress (K) is calculated using Fourier's law:

$$K = h_K\left(T_m - \overline{T}_{sk}\right) \quad (6)$$

where h_K is the conductive heat transfer coefficient, and T_m is the temperature of the mattress surface.

Lastly, the conventional heat balance equation for heat stored in the body (S) can be written as:

$$S = M \pm R - E - Eresp \pm C \pm Cresp \pm K \quad (7)$$

Metabolic heat production was assessed as a function of post-natal age, as recommended by Chessex et al. for very low birth weight neonates [14].

When the heat storage is nil, the body reaches a thermal equilibrium with its surroundings, and the neonate's thermal environment is optimal.

An example of the set of software variables used to calculate the thermal environment in a closed incubator is shown in Figure 2:

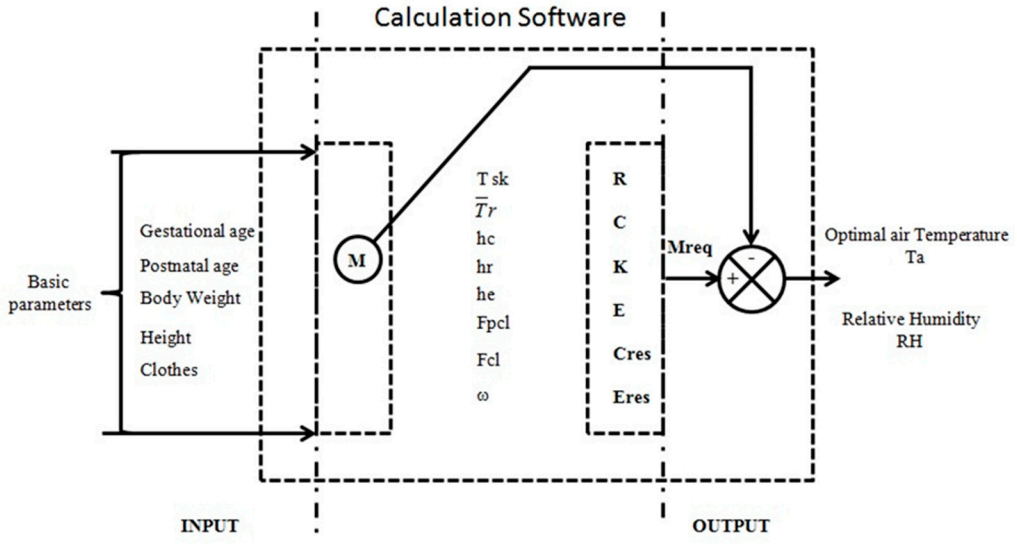


Figure 2. Variables (inputs) used by software to assess ambient conditions in a closed incubator (output), on the basis of the mathematical equations given above.

The basic software settings (input parameters) were provided by the nursing staff. Output variables were calculated from the difference between the metabolism (Mreq) required to achieve thermal equilibrium and the calculated metabolism (M) (S = 0). The infant's degree of maturity was reflected by the body weight and the gestational and postnatal ages.

To validate a model's predictive ability, the sum of the heat exchanges is sometimes compared with the metabolic heat production measured by indirect respiratory calorimetry. This standard method consists in measuring energy expenditure from O_2 consumption and CO_2 production by neonates nursed at thermal neutrality (S = 0) in closed incubators [15,16]. Adams et al. [15] reported

that the difference between the two methods was 1.3%, whereas Museux et al. [16] found a value of 3.3%—corresponding to a daily error of less than 5.3 g in the prediction of body growth. These differences with the standard method were not significant, and the authors concluded that models based on the body heat balance equation provide reliable information for calculating the energy expenditure of an individual neonate.

3. Limitations of Mathematical Models

Although mathematical models constitute a convenient means of assessing various heat-stress scenarios and then making recommendations, they are not easily applicable to the complicated thermal environment inside an incubator. The mathematical equations that describe body heat exchanges cannot be easily calculated from known physical laws, and are based on various empirical determinations. The problem is to find appropriate values for the parameters when a model is used for developing organisms (as opposed to adults) because the relative surface areas of the different body segments vary with body mass.

The assumptions used to determine values of h_c from theory (for standing adults, and restricted to either natural or forced convection) lead to errors. For example, neonates have larger convective heat transfer coefficients than adults. Air speed in the incubator (which determines whether convection is free or forced or mixed) is also relevant. The results of three-dimensional computational fluid mechanical studies of air flow in incubators [17,18] have shown that air flow is not uniform; this non-uniformity, therefore, interferes with the determination of convective and evaporative heat transfer coefficients. The presence of eddies (i.e., small air vortices at the neonate's skin surface) leads to mixed-mode convection. Under these conditions, the equations used to calculate the combined heat transfer coefficient are not satisfactory.

As mentioned above, clothing reduces radiant, convective and evaporative heat exchanges. There are no quantitative guidelines on the use of clothing for neonates. In the mathematical equations, the values of the reduction factors F_{cl} and F_{pcl} have been assessed with reference to the ISO 9920:1995 (F) standard [19] for adults by taking account of the percentage of the skin surface area covered by the fabric and the latter's thickness.

As also mentioned above, the marked skin temperature differences between body segments mean that the conventional method for calculating $\overline{T}_{sk}$ (i.e., spot measurements of several local skin temperatures) is not entirely suitable. Given that each body site has a specific weighting factor (i.e., the site's surface area relative to the total body surface area, which varies with body mass), the equations for calculating $\overline{T}_{sk}$ should differ from one neonate to another.

None of the incubators currently on the market feature a device for measuring $\overline{T}_r$; hence, this parameter warrants more detailed investigation with regard to the geometric aspects of a neonate's posture, and the neonate's location in the incubator. $\overline{T}_r$ is unlikely to be equal to the air temperature [20] or to a mean value calculated from the temperatures of the incubator inner walls and the mattress surface [15] or from the incubator and room air temperatures [21]. As reported by Ultman et al. [22] for a single-walled incubator, $\overline{T}_r$ can be 4.0 to 5.5 °C lower than the incubator air temperature. When studying a single-wall incubator with a double-wall roof panel (the Satis$^+$ from Médipréma, Tauxigny, France), Décima et al. [23] found a difference of 2.7 °C; this is similar to the value of 3.1 °C determined by Wheldon [21] for the Vickers 79 closed incubator (Vickers Medical, UK) and the value of 3.5 °C determined by Sinclair [24] for the Isolette closed incubator, Air-Shields Vickers, UK.

$\overline{T}_r$ can be measured using (i) matt-black copper globe thermometers, (ii) thermopile transducers in the mattress, (iii) a radiometer with two heat flow sensors, and (iv) a copper ellipsoid heated to simulate the neonate's convective and radiant heat losses. Each of these methods has several major disadvantages, since none accounts for the effect of an infant's body contours on radiant heat exchanges. The various apparatuses do not have the same radiant view factor as a neonate. Moreover, the globe thermometers and the heated copper ellipsoid have slow responses, which would mask any dynamic changes in the incubator.

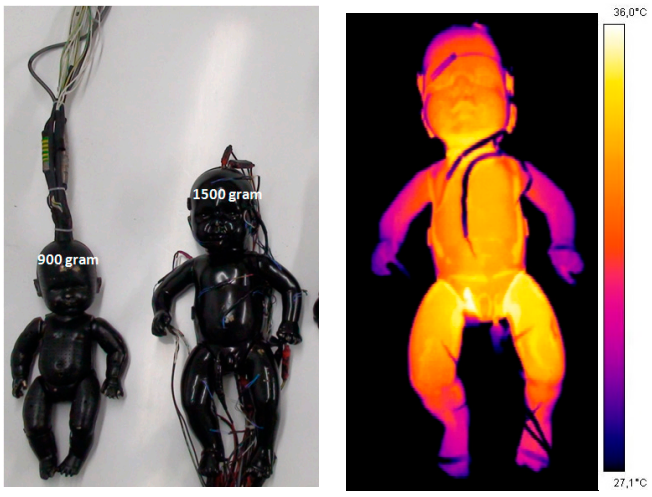
Thus, the theoretical mathematical models used to describe neonate's thermal responses are only valid in a homogeneous thermal environment; they do not take sufficient account of several aspects of the thermal heterogeneity surrounding the neonate.

4. How to Solve (at Least in Part) These Problems

A lack of confidence in mathematical models has prompted attempts to assess and simplify the parameters governing heat fluxes between the neonate and the environment. In a thermally non-uniform environment (such as that encountered in a incubator) with radiant asymmetries, temperature gradients and turbulent air flow, the use of skin-temperature-controlled articulated thermal mannequins can bridge the gap between the simplification of scientific theory and the complexities of real nursing care.

Surface temperatures are measured by sensors imbedded in the mannequin's solid copper structure. Using separate resistance wires, each segment is heated to a set-point temperature corresponding to that recorded in neonates.

Mannequins have previously been used as replicas of term neonates [17,21,25]. Although these models give relevant information, the physical form is often over simplified (e.g., linked, smooth cylinders), the different body segments are not always thermally independent, and skin wetting is not simulated. Hence, this lack of similarity to a real neonate which can introduce errors into the calculation of heat transfers. To solve these problems, Elabbassi et al. designed an anthropomorphic, multisegment thermal mannequin representing a small-for-gestational age neonate (Figure 3) [18,26]. Each body segment can act independently from the others, so as to simulate heterogeneity in skin temperatures and heat exchanges. The copper mannequin is painted with a thin layer of matt black paint, so that its surface emissivity is similar to that of human skin. Electrical wires placed inside each of the mannequin's members can be used to simulate the regional skin temperature heterogeneity (Figure 3b) recorded (using infrared thermography) for real neonates. In a study of a thermal mannequin simulating a neonate with very low birth weight, Belghazi et al. [27] also included a sweating feature. Firstly, the mannequin's surface was covered with a black cotton stocking, in order to simulate water evaporation from the surface. Secondly, a pump system was used to supply water to each segment heated to a given set-point temperature by individual resistance wires. Hence, the level of skin wetting could be controlled as a function of the environmental conditions, in order to provide information on evaporative heat transfers for each body segment.



(**a**) (**b**)

Figure 3. (**a**) Anthropomorphic, multisegment thermal mannequins representing premature neonates with simulated birth weights of 900 g (left), 1500 g (right); (**b**) the mannequin's regional skin temperatures (recorded using infrared thermography) simulate the heterogeneity observed in neonates nursed in closed incubators.

Mannequins can be used to experimentally determine $\overline{T}_r$ and several factors related to heat transfer coefficients with less uncertainty. For example, Figure 4 compares the (T_{inc}) calculated from a standard procedure (in which $\overline{T}_r$ is assessed with a standard globe thermometer) with that obtained from experiments on the anthropomorphic, multisegment thermal mannequin [23]. The data showed that the standard procedure underestimated T_{inc}, which increased the risk of body cooling. Differences ranging between 0.92 and 1.56 °C are clinically relevant if one considers that the range of T_{inc} for very premature neonates is narrow (perhaps even a single temperature point [28].

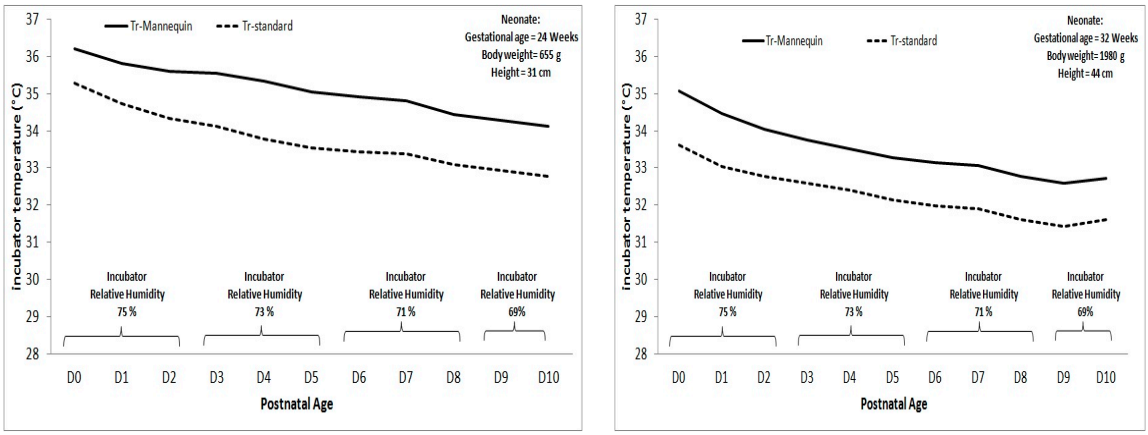


Figure 4. Optimal incubator air temperatures (T_{inc}) in a mathematical model as a function of postnatal age for two neonates (body mass: 655 g and 1980 g, respectively). T_{inc} was calculated using the mean radiant temperature measured with a standard black-globe thermometer ($\overline{T}_r$ –standard, dotted line) or using a thermal mannequin ($\overline{T}_r$ –mannequin, full line). The relative humidity levels are those commonly recommended by Helder et al., (2008) [29] in the incubator for these populations of neonates.

Applications and Research Perspectives

In clinical situations, the models can thus be used easily to define the optimal temperature at which a neonate should be nursed [30–32] for the optimization of body growth and survival. The models can also be used to make recommendations for avoiding hypothermia or hyperthermia. Lastly, the models can calculate body heat storage in various hyperthermia-promoting scenarios and can estimate the likely time until death. Thus, Jardine [20] showed that the effect of increased blanket thickness is always less than that caused by reduced skin exposure, and that hyperthermia only develops when the head and neck are entirely covered. Bolton et al. [32] defined the highest tolerable air temperature for a given set of clothes and/or covers. Agourram et al. [33] showed that a combination of a bonnet and a polyethylene bag (a commonly used method for preventing evaporative heat loss [3,34] can result in hyperthermia but only when metabolic heat production rises while the skin temperature falls, as sometimes happens in newborns with fever [35]. Agourram et al. also reported on the time required to reach lethal thresholds in various clinical situations [33]. All the models show that when an infant is heavily dressed, additionally covering the head with a bonnet can trigger lethal hyperthermia. The heat loss is lower when the head in is a face-down position or is covered by bedding. All the studies emphasize that a neonate with fever should be less extensively wrapped, rather than more extensively.

The heat exchanges for a thermal mannequin representing a small-for-gestational-age premature infant (weighing 900 g or 1500 g; see Figure 3) were quantified in a closed incubator (the Satis$^+$ from Médipréma, Tauxigny, France) before and after phototherapy (Lullaby LED Phototherapy System, GE Medical Systems, Laurel, MD, USA). The device was located 35 cm above the mannequin, as recommended by the manufacturer. The incorporation of preliminary data into the predictive model [30,31] showed that in order to achieve an optimal thermal environment during phototherapy, the mean ± standard deviation (SD) incubator air temperature can be decreased by 0.68 ± 0.15 (for the

900 g neonate) and 0.72 ± 0.07 °C (for the 1500 g neonate) in the first days of life. These preliminary data must now be confirmed in clinical trials.

Since cold stress on admission increases the risk of hypothermia in the first 3 h of life [36], broader application of the models will need to improve the thermal performance of transport incubators via the inclusion of the outside air temperature (T_{out}); the cool incubator wall enhances radiant heat loss when the neonate is transported in a cold environment. Although the influence of radiant heat loss can be an estimation using Wheldon's equation for the mean radiant temperature T_r (based on the incubator's T_a and T_{out}), this approach has yet to be validated in a premature neonate [23]. Wheldon used a mannequin (simulating a newborn of 3300 g, with a simple geometric shape and a uniform surface temperature across all body segments), which was exposed in a closed incubator at room air temperatures of between 20 and 30 °C. In our opinion, it is preferable to (i) make measurements at the lower outside air temperatures encountered during transport and (ii) use anthropomorphic thermal mannequins that simulate premature, low-birth-weight neonates.

Inter-infant differences in thermoregulatory control, metabolic heat production, behavioural and vasomotor responses, and skin evaporative heat loss will have to be incorporated in these models. One cannot rule out changes in the neonate's ability to dissipate heat (i.e., the model's performance as a function of skin characteristics, hydration levels, feeding, nursing care, and sleep. In the future, it may be possible to complement mathematical models with an active cybernetic system for predicting thermoregulatory responses (such as shivering, changes in the peripheral vasomotor tone, metabolic heat production, and skin water loss) by incorporating heat capacities and energy fluxes from the different tissues (i.e., internal organs, adipose tissue, muscle, and skin sites).

Future research should seek to quantify the strength of the relationship between heat transfer coefficients on one hand and body size and posture on the other. With the exception of Wheldon's study [21], there are few published data on the effect of the neonate's body position on heat exchanges inside the incubator. By studying a mannequin representing a newborn with a body mass of 3300 g, Wheldon showed that the heat transfer coefficient h_c was 4.00 W/m^2/°C in the foetal position, 3.90 in the relaxed position, and 4.91 in the spread-eagle position; the radiant heat transfer coefficient h_r was 3.10, 3.70 and 4.90 W/m^2/°C, respectively. Body size modifies the skin surface area to body volume ratio; the greater this ratio, the greater the body's heat losses to the environment. Elabbassi et al. [37] compared dry heat losses from two mannequins simulating infants weighing 900 g and 1800 g, respectively; the heat losses were 20.4% greater for the smaller mannequin.

Further studies could usefully analyse the local effects of non-uniform thermal environments and air movement directions, such as those encountered in the incubator. A segment-by-segment approach requires the consideration of interregional skin temperature differences between the body sites, reflecting both the local vascular responsiveness and the heat exchanges with the surroundings. A detailed model can take account of heat transfer coefficients for individual body segments. Using a skin-temperature-controlled adult mannequin, De Dear et al. [38] found that the values of h_c were higher for peripheral body segments than for central segments. The difference was as much as 60% for lower air speeds, highlighting the errors induced by applying the whole-body value of h_c to a non-uniform thermal environment. De Dear et al. also reported that air flow direction was a relevant parameter when calculating the heat balance for body segments such as feet and lower legs, where convective heat losses are particularly high. Interestingly, Bolton et al. [32] assessed the risks of hyperthermia and hypothermia in neonates by calculating the heat exchanges for 11 body segments. However, as acknowledged by the researchers themselves, this theoretical model of heat transfers has yet to be validated, especially for newborns of various body sizes.

The relevance of the thermal instability potentially produced by care procedures has yet to be assessed. The degree of instability is likely to depend on the frequency, type and duration of care. However, the lack of standardization of care procedures [39] and the use of fixed parameters (such as heat exchange coefficients calculated for closed incubators) in today's mathematical models prevents researchers from studying the dynamic behavior of intermittently open neonate-incubator systems.

5. Conclusions

Despite uncertainties related to the parameters included in heat-transfer equations, mathematical models help to predict the occurrence of thermal stress and the time before dangerous thresholds are reached during complex nursing care. The application of mathematical models not only assists caregivers with the thermal management of neonates but can also facilitate dynamic thermal control when heat losses change suddenly (invasive care procedures, intubation, incubator air temperature overshoots and undershoots, etc.). In these situations, a mathematical model can predict the relative contributions of the different heat exchanges so that selective action can be taken to maintain body homeothermia.

Author Contributions: All the authors actively contributed to the research described herein. S.D. designed the different models and the software, J.-P.L. helped to design the software, implemented the various mathematical expressions, and formulated the hypotheses related to the hospital care of premature newborns. F.C.Y., E.D. and P.T. worked on the experimental design, data collection and data processing. P.T. was also responsible for clinical trials.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Foster, K.G.; Hey, E.N.; Katz, G. The response of the sweat glands of the new-born baby to thermal stimuli and to intradermal acetylcholine. *J. Physiol.* **1969**, *203*, 13–29. [CrossRef] [PubMed]
2. Kroth, J.; Weidlich, K.; Hiedl, S.; Nussbaum, C.; Christ, F.; Genzel-Boroviczény, O.; Genzel-Borovicz, O. Functional Vessel Density in the First Month of Life in Preterm Neonates. *Pediatr. Res.* **2008**, *64*, 567–571. [CrossRef]
3. Knobel, R.B.; Holditch-Davis, D.; Schwartz, T.A.; Wimmer, J.E.; Wimmer, J.E., Jr. Extremely low birth weight preterm infants lack vasomotor response in relationship to cold body temperatures at birth. *J. Perinatol.* **2009**, *29*, 814–821. [CrossRef] [PubMed]
4. Department of Reproductive Health and Research. *World Health Organisation Thermal Protection of the Newborn: A Practical Guide*; Department of Reproductive Health and Research: Geneva, Switzerland, 1997.
5. Laptook, A.R.; Salhab, W.; Bhaskar, B.; Neonatal Research Network. Admission Temperature of Low Birth Weight Infants: Predictors and Associated Morbidities. *Pediatrics* **2007**, *119*, e643–e649. [CrossRef]
6. Bredemeyer, S.; Reid, S.; Wallace, M. Thermal management for premature births. *J. Adv. Nurs.* **2005**, *52*, 482–489. [CrossRef]
7. Baumgart, S.; Engle, W.D.; Fox, W.W.; Polin, R.A. Effect of heat shielding on convective and evaporative heat losses and on radiant heat transfer in the premature infant. *J. Pediatr.* **1981**, *99*, 948–956. [CrossRef]
8. Soll, R.F. Heat loss prevention in neonates. *J. Perinatol.* **2008**, *28*, S57–S59. [CrossRef]
9. Sofer, S.; Phillip, M. Hemorrhagic Shock and Encephalopathy Syndrome. *AJDC* **1986**, *140*, 1252–1254. [CrossRef]
10. Frank, J.; Brown, S. Thermometers and rectal perforations in the neonate. *Arch. Dis. Child.* **1978**, *53*, 824–825. [CrossRef]
11. Lenzi, P.; Libert, J.; Franzini, C.; Cianci, T.; Guidalotti, P. Short-term thermoregulatory adjustments involving opposite regional temperature changes. *J. Therm. Biol.* **1986**, *11*, 151–156. [CrossRef]
12. Cross, K.; Stratton, D. Aural temperature of the newborn infant. *Lancet* **1974**, *304*, 1179–1180. [CrossRef]
13. Hammarlund, K.; Sedin, G.; Strömberg, B. Transepidermal Water Loss in Newborn Infants. *Acta Paediatr.* **1982**, *71*, 369–374. [CrossRef]
14. Chessex, P.; Reichman, B.L.; Verellen, G.J.; Putet, G.; Smith, J.M.; Heim, T.; Swyer, P.R. Influence of postnatal age, energy intake, and weight gain on energy metabolism in the very low-birth-weight infant. *J. Pediatr.* **1981**, *99*, 761–766. [CrossRef]
15. Adams, A.K.; Nelson, R.A.; Bell, E.F.; Egoavil, C.A. Use of infrared thermographic calorimetry to determine energy expenditure in preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *71*, 969–977. [CrossRef]

16. Museux, N.; Cardot, V.; Bach, V.; Delanaud, S.; Degrugilliers, L.; Agourram, B.; Elabbassi, E.B.; Libert, J.-P. A reproducible means of assessing the metabolic heat status of preterm neonates. *Med. Phys.* **2008**, *35*, 89–100. [CrossRef]
17. Konecny, E.; Frankenberger, R.T.; Bussmann, O.; Nahm, W. Modell zur Simulation der Wärmeabgabe von Frühgeborenen. Simulation Model of Heat Loss in Preterm Infants. *Biomed. Tech. Eng.* **1998**, *43*, 137–143.
18. Elabbassi, E.B.; Bach, V.; Makki, M.; Delanaud, S.; Telliez, F.; Léké, A.; Libert, J.-P. Assessment of dry heat exchanges in newborns: Influence of body position and clothing in SIDS. *J. Appl. Physiol.* **2001**, *91*, 51–56. [CrossRef]
19. ISO 9920 (1995). Ergonomie des ambiances thermiques: Détermination de l'isolement vestimentaire et de la résistance à l'évaporation d'une tenue vestimentaire. *AFNOR* **2002**, 313–372, ISBN (tome2):2-12-213562-X.
20. Jardine, D.S. A mathematical model of life-threatening hyperthermia during infancy. *J. Appl. Physiol.* **1992**, *73*, 329–339. [CrossRef]
21. Wheldon, A.E. Energy balance in the newborn baby: Use of a manikin to estimate radiant and convective heat loss. *Phys. Med. Biol.* **1982**, *27*, 285–296. [CrossRef]
22. Ultman, J.S.; Berman, S.; Kirlin, P.; Vreslovic, J.M.; Baer, C.B.; Marks, K.H. Electrically heated simulator for relative evaluation of alternative infant incubator environments. *Med. Instrum.* **1988**, *22*, 33–38.
23. Décima, P.; Stéphan-Blanchard, E.; Pelletier, A.; Ghyselen, L.; Delanaud, S.; Dégrugilliers, L.; Telliez, F.; Bach, V.; Libert, J.-P. Assessment of radiant temperature in a closed incubator. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2012**, *112*, 2957–2968. [CrossRef]
24. Sinclair, A. The measurement of radiant temperature in neonatal thermal environments. *Biomed. Instrum. Technol.* **1992**, *26*, 400–407.
25. Sarman, I.; Bolin, D.; Holmér, I.; Tunell, R. Assessment of Thermal Conditions in Neonatal Care: Use of a Manikin of Premature Baby Size. *Am. J. Perinatol.* **1992**, *9*, 239–246. [CrossRef]
26. Elabbassi, E.B.; Chardon, K.; Telliez, F.; Bach, V.; Libert, J.-P. Influence of head position on thermal stress in newborns: Simulation using a thermal mannequin. *J. Appl. Physiol.* **2002**, *93*, 1275–1279. [CrossRef]
27. Belghazi, K.; Tourneux, P.; Elabbassi, E.B.; Ghyselen, L.; Delanaud, S.; Libert, J.-P. Effect of posture on the thermal efficiency of a plastic bag wrapping in neonate: Assessment using a thermal "sweating" mannequin. *Med. Phys.* **2006**, *33*, 637–644. [CrossRef]
28. Wheldon, A.E.; Hull, D. Incubation of very immature infants. *Arch. Dis. Child.* **1983**, *58*, 504–508. [CrossRef]
29. Helder, O.K.; Mulder, P.G.H.; Van Goudoever, J.B. Computer-Generated Versus Nurse-Determined Strategy for Incubator Humidity and Time to Regain Birthweight. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* **2008**, *37*, 255–261. [CrossRef]
30. Lyon, A.; Oxley, C. HeatBalance, a computer program to determine optimum incubator air temperature and humidity. A comparison against nurse settings for infants less than 29 weeks gestation. *Early Hum. Dev.* **2001**, *62*, 33–41. [CrossRef]
31. Décima, P.; Dégrugilliers, L.; Delanaud, S.; Stéphan-Blanchard, E.; Vanhée, J.-L.; Libert, J.-P. Conception d'un logiciel de calcul de la thermoneutralité dans les incubateurs fermés pour nouveau-nés prématurés (projet Pretherm®). *IRBM* **2012**, *33*, 48–54. [CrossRef]
32. Delanaud, S.; Decima, P.; Pelletier, A.; Libert, J.-P.; Durand, E.; Stephan-Blanchard, E.; Bach, V.; Tourneux, P. Thermal management in closed incubators: New software for assessing the impact of humidity on the optimal incubator air temperature. *Med. Eng. Phys.* **2017**, *46*, 89–95. [CrossRef]
33. Bolton, D.P.; Nelson, E.A.; Taylor, B.J.; Weatherall, I.L. Thermal balance in infants. *J. Appl. Physiol.* **1996**, *80*, 2234–2242. [CrossRef]
34. Agourram, B.; Bach, V.; Tourneux, P.; Krim, G.; Delanaud, S.; Libert, J.-P. Why wrapping premature neonates to prevent hypothermia can predispose to overheating. *J. Appl. Physiol.* **2010**, *108*, 1674–1681. [CrossRef]
35. Vohra, S.; Roberts, R.S.; Zhang, B.; Janes, M.; Schmidt, B. Heat Loss Prevention (HeLP) in the delivery room: A randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J. Pediatr.* **2004**, *145*, 750–753. [CrossRef]
36. Berardi, A.; Lugli, L.; Baronciani, D.; Creti, R.; Rossi, K.; Ciccia, M.; Gambini, L.; Mariani, S.; Papa, I.; Serra, L.; et al. Group B Streptococcal Infections in a Northern Region of Italy. *PEDIATRICS* **2007**, *120*, e487–e493. [CrossRef]

37. Mank, A.; van Zanten, H.A.; Meyer, M.P.; Pauws, S.; Lopriore, E.; Te Pas, A.B. Hypothermia in Preterm Infants in the First Hours after Birth: Occurrence, Course and Risk Factors. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0164817. [CrossRef]
38. Elabbassi, E.B.; Belghazi, K.; Libert, J.-P. Dry heat loss in incubator: Comparison of two premature newborn sized manikins. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2004**, *92*, 679–682. [CrossRef]
39. De Dear, R.J.; Arens, E.; Hui, Z.; Oguro, M.C. Convective and radiative heat transfer coefficients for individual human body segments. *Int. J. Biometeorol.* **1997**, *40*, 141–156. [CrossRef]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

PARTIE 3 : MATERIELS ET METHODES

Partie 3 : Matériels et méthodes

1. Traitement par photothérapie

1.1. Matériel : Rampes de photothérapie à LED

Deux appareils de photothérapie (PT) ont été utilisés dans cette étude :

1- L'appareil **Leddybloo** (Médipréma SAS, Tauxigny, France) composé de 49 LED, qui présente un spectre lumineux de fonctionnement de 400 à 550 nm (avec un pic à 449 nm, à 35 cm de l'appareil), et une valeur d'irradiance ≥ 4 mW .cm^{-2} ;

2- L'appareil **Lullaby** (GE Healthcare®; Boston, USA) composé de 10 LED et qui présente une irradiance comprise entre 1,83 et 3,75 mW.cm^{-2}. A 35 cm de hauteur il possède une zone de couverture de 500 x 300 mm. Son spectre d'émission est très restreint, entre 450 à 465nm, gamme appropriée à la dégradation de la bilirubine.

(A) **(B)**

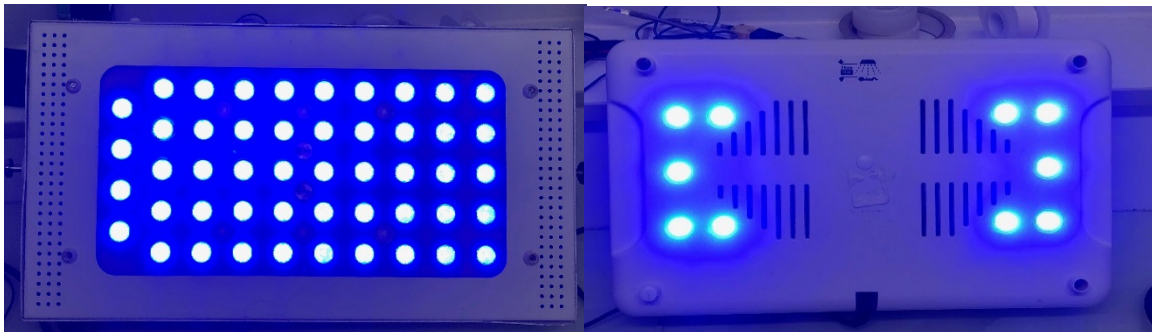


Figure 2:(A) Appareil de PT "Leddy Bloo" (Médipréma): image de la face inférieure montrant la disposition des 49 LEDs et (B) Appareil de PT "Lullaby" (GE): image de la face inférieure montrant la disposition des 10 LEDs

1.2. Efficacité des appareils et valeurs d'irradiance

L'efficacité des appareils de photothérapie est caractérisée par l'irradiance c'est-à-dire la mesure de l'intensité de la lumière soit le nombre de photons délivrés par cm² de surface corporelle exposée. Cette grandeur diffère de la radiance, qui est la quantité de lumière émise par une surface[111]. Pour que la photothérapie soit efficace, l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) recommande que l'irradiance reçue par le nouveau-né soit au minimum de2.5mW.cm^{-2},[47].

Cette mesure d'efficacité est définie dans la norme NF EN 60601-2-50 et par la conformité de la distribution locale relative de l'éclairement total de la bilirubine (Ebi) sur la surface d'éclairement efficace. Pour qu'Ebi soit conforme il faut que cette valeur corresponde au critère suivant : la valeur de Ebi minimum mesurée divisée par la valeur maximale mesurée doit être supérieure à 40% (Eb_{imin}/Eb_{imax} > 40%).

Ce rapport permet de visualiser l'homogénéité des valeurs d'irradiance sur toute la zone de mesure (340x240mm). Cette surface correspond à celle d'un enfant installé sur le matelas, au centre de l'incubateur, sous l'appareil de photothérapie. Plus le rapport se rapproche de 100%, plus l'écart entre les valeurs d'irradiance est faible et plus il est proche de 0%, plus cet écart est grand traduisant une inhomogénéite de l'éclairement. Dans ce but, il faut établir une grille de mesure qui respecte la distribution des zones de mesure qui doit être divisée en un certain nombre de surfaces coïncidentes rectangulaires ou carrées selon la norme NF EN 60601-2-50. Les distances séparant les points de mesure ne doivent cependant pas dépasser 10 cm. La grille dispose de 20 points qui correspondent aux centres des surfaces limitées (Figure 3).

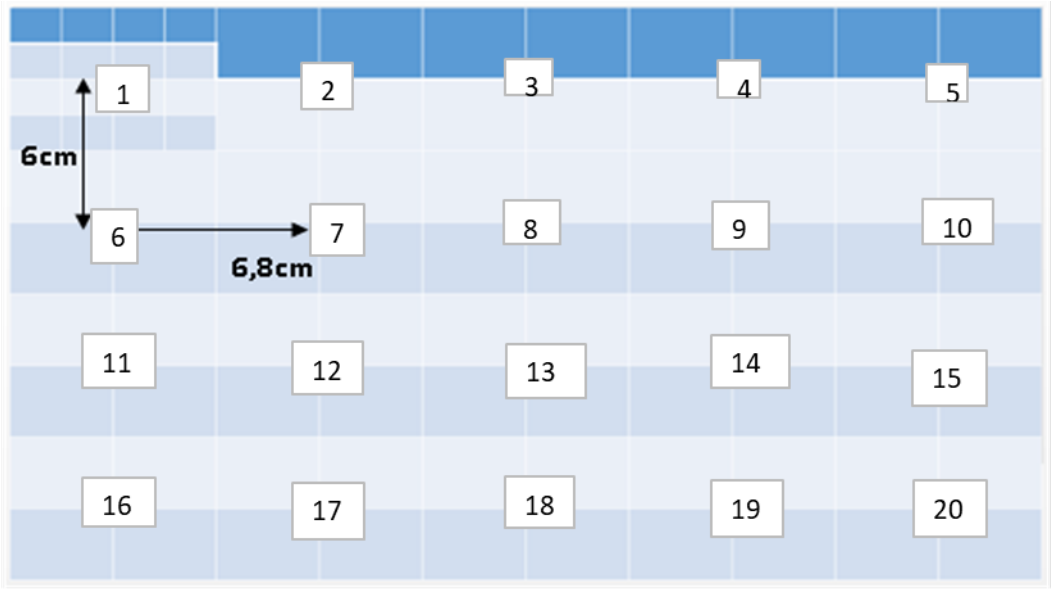


Figure 3:Grille de mesure d'irradiance mise en place en se basant sur la norme NF EN 60601-2-50

1.3. Protocole de mesure d'irradiance

Un photomètre BabyBlue (Figure 4) commercialisé par Médipréma (37310 Tauxigny, Tours, France) a été utilisé pour mesurer les rayonnements émis en photothérapie dont la gamme d'émission se situe dans le bleu (460 ± 10 nm). Il possède une lentille de capture de lumière limitée à la gamme des émissions de lumière des dispositifs médicaux de photothérapie. L'unité de mesure est en milliwatts par centimètres carrés. L'appareil à une gamme de mesure qui s'étend jusque 10 $mW.cm^{-2}$. La réponse spectrale du capteur est très proche de la DIN 5031 qui est la courbe d'absorption de bilirubine et le spectre de mesure est pondéré par rapport à cette courbe. L'appareil est certifié conforme à la norme NF X 070 10 et 011 relié Cofrac.



Figure 4:Radiomètre BabyBlue utilisé pour les mesures d'irradiance de la lumière bleue

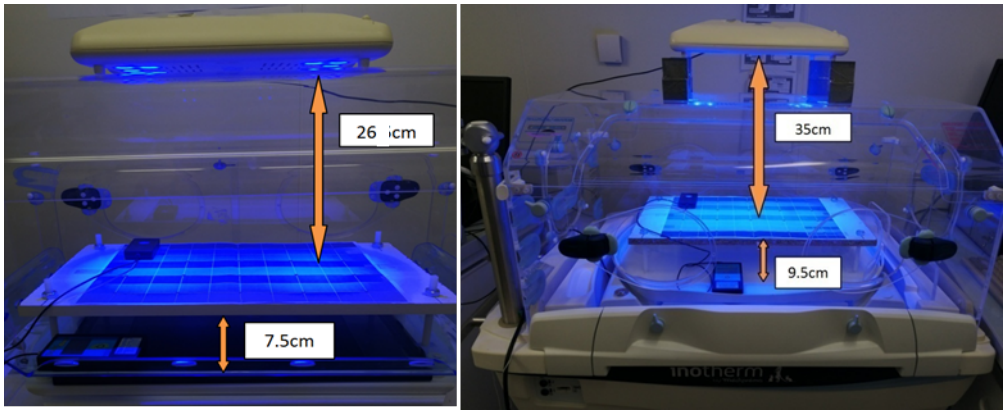


Figure 5:A. Montage pour la mesure d'irradiance correspondant à une distance égale à 26 cm entre la surface de mesure et l'appareil. B. Montage pour la mesure d'irradiance correspondant à une distance égale à 35 cm entre la surface de mesure et l'appareil

La détermination de la distribution de l'éclairement total pour la bilirubine (qui correspond à l'ensemble de l'éclairement dans la plage comprise entre 400 et 550 nm) est réalisée sur la grille de mesure spécifique par un photomètre étalonné.
Les mesures ont été faites pour deux distances (26 et 35 cm) entre la grille de mesure et l'appareil de photothérapie. 35 cm est la distance recommandée par les constructeurs des appareils de photothérapie afin d'avoir une distribution homogène de la lumière bleue et 26 cm correspond à la distance entre la source et le nouveau-né exposé quand l'appareil de photothérapie est posé directement sur le toit de l'incubateur. Nous avons réalisé des mesures lorsque l'incubateur était hors fonctionnement (les parois étaient donc à une température de 24°C identique à celle de la chambre climatique), et en fonctionnement pour des réglages de températures d'air compris entre 30°C et 35°C (gamme de températures proches des valeurs utilisées en clinique). Cette procédure avait pour but de vérifier si la température des parois de l'incubateur avait une interaction avec la lumière émise par l'appareil de photothérapie. Les mesures ont été faites après 1 heure 30 minutes afin de stabiliser les températures de l'air et des parois en polyméthacrylate de Méthyl (PMMA : Poly Methyl MethAcrylate) de l'incubateur. Les mesures d'irradiance ont été réalisées à l'intérieur des incubateurs, le rayonnement lumineux traversant les parois de 6 mm ou 8 mm d'épaisseur des incubateurs INOTHERM et Satis+ et de la double paroi pour l'incubateur Satis +. Ensuite nous avons réalisé la mesure d'irradiance de ces appareils sans paroi (en dehors de tout incubateur). Pour réaliser les mesures à la hauteur de l'abdomen d'un enfant installé normalement sur le matelas de l'incubateur, la grille de mesure était placée sur une plaque surélevée de 7,5 cm au-dessus du plancher de l'incubateur Satis + (après avoir retiré le matelas) (voir Figure 5(A)) pour arriver à une distance de 26 cm entre la grille de mesure et l'appareil de photothérapie et de 9,5 cm pour l'incubateur INOTHERM pour atteindre la distance de 35cm entre la grille de mesure et l'appareil de photothérapie (voir Figure 5 (B)).
Une mesure d'irradiance est faite sur chacun des points, (Figure 6). Pour s'assurer de la bonne répétabilité des valeurs, les mesures sont répliquées 5 fois. Les valeurs sont ensuite notées sur une fiche de mesure, puis incorporées et rassemblées dans une feuille de calcul Excel, avant d'être traitées.

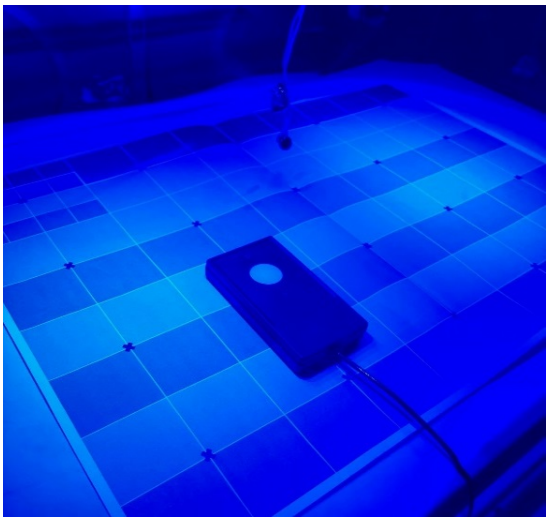


Figure 6: Représentation du photomètre placé sur la grille de mesure d'irradiance : une mesure est faite en chaque point

2. Echanges thermiques

2.1. Incubateurs

Les essais expérimentaux ont été réalisés sur trois modèles distincts d'incubateurs fermés Satis+ (Médipréma, Tours, France), INOTHERM (Médipréma, Tauxigny, France) et Caléo (Drägerwerk, Moislinger Allee 53–55 23558 Lübeck) (Voir Figure 7). Les consignes de réglage des incubateurs couvrent une gamme de températures allant de 20 à 39 °C pour le « mode Air » et de 35 à 39 °C pour le « mode cutané », avec une incertitude de ±0,3°C. L'humidité relative de l'air de ces incubateurs peut être réglée entre 35 et 90% avec une précision de ± 5 à 10%. Dans notre étude, les incubateurs fonctionnent en « mode air ».

2.1.1. Satis+

L'habitacle est composé de polyméthacrylate de méthyl (PMMA) d'une épaisseur de 6mm. La distance entre le nouveau-né placé dans l'incubateur et l'habitacle est égale à 26 cm.

2.1.2. Caléo

L'habitacle est une coque transparente composée de polycarbonate de 4mm d'épaisseur. La distance entre le toit de l'habitacle et le nouveau-né est de 35 cm.

2.1.3. INOTHERM

L'habitacle de l'incubateur est composé de PMMA d'une épaisseur de 8mm et la distance entre le nouveau-né et le plafond de l'incubateur est égale à 26 cm.



Figure 7: Incubateurs utilisés dans l'étude Neotherm respectivement : Caléo, Satis+ et INOTHERM (respectivement de gauche à droite).

2.2. Mannequin thermique

Le mannequin thermique simule un nouveau-né prématuré ayant une surface corporelle de 0,150 m^2 et de masse égale à 1500g [112,113]. Ce modèle en cuivre peint en noir mat (émissivité identique à celle de la peau humaine=0,95-0,97) développé au laboratoire PériTox depuis 2004 est présenté sur la Figure 8. Il a été validé par de nombreuses publications[112–116].

Ce mannequin thermique permet de simuler les échanges de chaleur entre le nouveau-né et son environnement. La surface de la tête est de 0,045m^2 (28% de la surface totale du mannequin), celle du tronc est de 23%, les membres supérieurs 19% et inférieurs 30%. Le rapport surface-volume important dans les échanges de chaleur entre l'enfant et son environnement est donc respecté. Dans un environnement thermiquement non uniforme (tel que celui rencontré dans un incubateur) présentant des asymétries radiantes, des gradients de température et un flux d'air turbulent, l'utilisation d'un mannequin thermique de ce type peut combler l'écart entre la simplification de la théorie scientifique et la complexité des soins infirmiers réels.

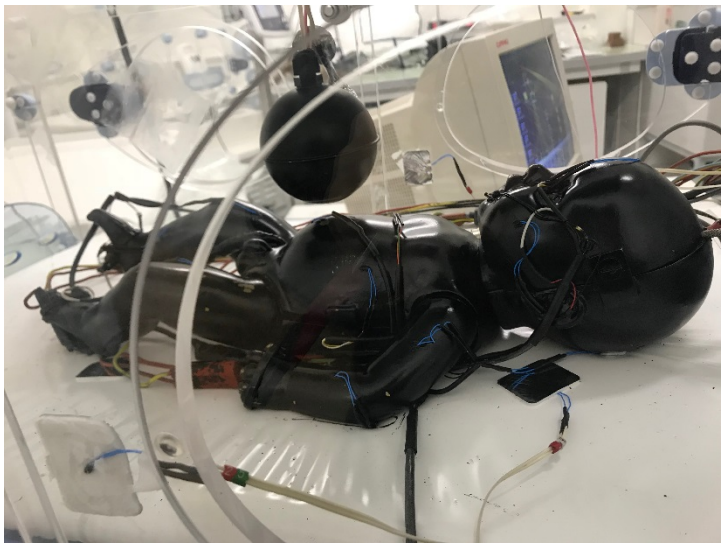


Figure 8: Mannequin thermique utilisé simulant un nouveau-né prématuré.

Dans la littérature, des mannequins représentant des nouveau-nés à terme[117–119] ont déjà été décrits. Bien que ces modèles fournissent des informations pertinentes, la forme physique est souvent très simplifiée (par exemple, des cylindres lisses pour les membres supérieurs et inférieurs et une sphère pour la tête). De plus, à l'exception de quelques modèles, la température de surface des différents segments est souvent uniforme. Ce manque de similitude avec un nouveau-né introduit des erreurs dans le calcul des transferts de chaleur en particulier des coefficients d'échange de chaleur.
Le mannequin utilisé dans notre travail présente des températures de surface mesurées par des capteurs (10 kΩ à 25 °C, précision : 0,1 °C; CTN Siemens®, Munich, Allemagne) intégrés dans la structure en cuivre. Les valeurs de ces températures peuvent être contrôlées et maintenues à des niveaux identiques à ceux enregistrés par thermographie infra-rouge chez les nouveau-nés placés en soins intensifs dans des incubateurs fermés. Chaque segment du corps peut être régulé en température de surface indépendamment les uns des autres, de manière à simuler l'hétérogénéité des températures cutanées et des échanges thermiques observés sur un nouveau-né. Cinq thermistances sont placées au niveau de la tête, cinq au niveau du tronc, deux au niveau de chacun des membres supérieurs et deux au niveau de chacun des membres inférieurs. Des résistances électriques (R=1700Ω) placées à l'intérieur de chacun des membres du mannequin permettent de chauffer chaque segment corporel de façon indépendante. La puissance électrique transmise à chaqu le cette équation :

$$P = \frac{U^2}{RT} \int_0^{\tau} \sin^2(\omega t)\, \delta t, \qquad \textbf{(12)}$$

Où, T est la période = 20ms, ω est la fréquence angulaire (pulsation) aussi appelée vitesse angulaire (ω =2πf avec f est la fréquence f=50Hz) ; U est le voltage=220 V ; t est la durée de réchauffement et R correspond à la résistance électrique exprimée en Ω.

A l'équilibre thermique, la somme des puissances électriques injectées dans chacun des 6 segments du mannequin pour maintenir une température de surface constante (P, $kJ.h^{-1}.m^{-2}$) est égale aux pertes de chaleur sèche radiative (R), convective (C) et conductive (K) :

$$\mathbf{P = - (R + C + K)} \qquad \mathbf{(13)}$$

Le mannequin atteint un régime stable de températures de surface après environ 30 à 40 minutes de fonctionnement.

Dans le cas de notre travail où nous testons l'hypothèse d'un échauffement dû au rayonnement des parois provoquées par la photothérapie, l'utilisation du mannequin reste la plus pertinente pour mesurer l'impact de ce gain de chaleur. Les méthodes conventionnelles présentent en effet de nombreux inconvénients comparées au mannequin thermique[120]***.*** Ainsi, la mesure de la température de rayonnement à partir des facteurs de forme n'est pas adaptée car elle ne tient compte que des températures moyennes de chaque paroi, négligeant l'hétérogénéité thermique de celles-ci et les formes anatomiques de l'enfant car il n'est pas possible à partir de cette méthode de considérer que le corps du nouveau-né est assimilable à une surface plane. Contrairement à une sphère standard comme le globe noir où l'ensemble des objets et parois rayonnent avec la même intensité, compte tenu de la forme de cet appareil de mesure, le mannequin intègre la charge radiante en fonction de la surface exposée au regard de ces objets et parois***.*** La mesure directe de la charge radiante évite donc ces erreurs de mesure. De même, le mannequin permet une mesure directe des échanges de chaleur sèche évitant ainsi les facteurs d'incertitude des différentes expressions mathématiques décrivant ces différents transferts de chaleur (voir équations 2, 5, 9). Dans ce travail, la température moyenne de rayonnement mesurée à l'aide du globe noir (méthode standard) est cependant effectuée afin de permettre d'éventuelles comparaisons avec les travaux de la littérature.

3. Les dispositifs de mesure

Pour assurer un environnement thermique stable, les expériences ont été réalisées dans une chambre climatique, avec une humidité relative de l'air de 50% (±10%), une température de l'air ambiant de 24,0 °C (±0.3°C) identique à celle des murs. Cela correspond à la situation expérimentale habituellement rencontrée dans une unité de soins intensifs[29,121,122]. Les températures moyenne de rayonnement, de l'air de l'incubateur, des parois et du plafond de l'incubateur ont été mesurées de manière rigoureusement identique dans les trois modèles d'incubateurs fermés.

Nous avons fait varier la température d'air par paliers de 0,5°C depuis 29°C jusqu'à 31,5°C. Six valeurs de consignes de température d'air ont donc été retenues : 29, 29,5, 30, 30,5, 31 et 31,5 °C. La température de l'air de l'incubateur a été mesurée à 10 cm au-dessus du centre du matelas, à l'aide d'une thermistance (10KΩ à 25°C, précision : ±0,1°C ; CTN Siemens®, Munich, Allemagne). La température du plafond (T_{ROOF},°C) a été calculée à partir de la moyenne des valeurs mesurées par deux thermistances fixées à 25cm de distance l'une de l'autre au milieu de la face intérieure du plafond du l'incubateur, directement en dessous du dispositif de photothérapie[123]. La température de la surface du matelas a été mesurée par une thermistance située entre le bras droit du mannequin et le tronc. La température moyenne de rayonnement (T_r ,°C) a été calculée à partir de la température du globe noir (T_g,°C) suspendu 10cm au-dessus du centre du matelas et de la température de l'air de l'incubateur (T_a,°C) en appliquant l'équation utilisée dans des conditions de convection naturelle (norme ISO 7726, 2001): :

$$\mathbf{Tr = [(Tg + 273)^4 + (0{,}25\times10^8)\ /\varepsilon\ (|\ (Tg-Ta)\ /D|)^{1/4}\ (Tg-Ta)]^{1/4} - 273} \qquad \mathbf{(14)}$$

Où :

D : le diamètre du globe noir =7 cm ;

ε : L'émissivité du globe = 0,97.

Le globe noir est une sphère creuse en cuivre peinte en noir mat au centre de laquelle se trouve un capteur de température. La température du globe s'équilibre en fonction des conditions ambiantes environnementales à partir des échanges de chaleur convective et radiative. L'équation décrite ci-dessus permet d'éliminer la charge convective pour ne retenir que le rayonnement.

4. Protocole commun aux séries expérimentales

L'ensemble des séries expérimentales que nous avons réalisées respectait un protocole précis. Le mannequin était placé nu sur un matelas à l'intérieur de l'incubateur en décubitus dorsal, tête droite. La température de l'incubateur était réglée 90 minutes avant le début de la séance de photothérapie, pour garantir un état thermique stable à la fois dans l'incubateur mais aussi au niveau du mannequin. Les données étaient enregistrées pendant une heure immédiatement avant la séance de photothérapie puis pendant les trois heures correspondant à la durée de la séance de photothérapie, pour s'assurer qu'un nouvel équilibre thermique avait été atteint. Les températures de surface étaient respectivement de 35,5°C pour la tête, 34,9 °C pour le tronc, 32,4 °C pour les membres supérieurs et 34,4 °C pour les membres inférieurs. La valeur moyenne de la température de surface pondérée en fonction des différentes surfaces des segments du mannequin était de 34,4 °C.

La différence de puissance fournie au mannequin entre les deux périodes (avant la session - pendant la session de photothérapie) représentait l'énergie reçue par rayonnement, convection et conduction par le mannequin pendant le traitement. Deux distances expérimentales ont été retenues :

1- A 26 cm du mannequin pour un appareil de photothérapie placé sur le toit de l'incubateur pour SATIS + et INOTHERM ;
2- A 35 cm du mannequin pour un appareil placé :
    a. Sur le toit de l'incubateur Caléo ;
    b. À 9 cm au-dessus du toit de l'incubateur SATIS + et INOTHERM.

L'architecture des incubateurs et en particulier la distance entre le dessus du capot et le matelas intérieur est variable, ce qui a conduit à ces différentes configurations expérimentales.

La durée de la séance de photothérapie (3 heures) a été choisie conformément aux directives cliniques [46,51] . Pour évaluer la répétabilité, cinq mesures de puissance ont été effectuées pour chacune des six conditions de température d'air, pour chaque incubateur, pour chaque distance et pour chaque dispositif de photothérapie (300 essais au total). Les différentes valeurs de températures T_a, T_g, T_{ROOF}, T_m ont été mesurées toutes les 10 secondes et la puissance électrique injectée dans le mannequin pour maintenir sa température de surface fixe a été mesurée en continu. Les valeurs moyennes ont été calculées par périodes de 15 minutes immédiatement

avant le début de la photothérapie et au cours des trois heures de photothérapie (voir figure 9).

Des mesures d'irradiance ont également été effectuées. L'objectif était de déterminer l'efficacité de l'éclairement nécessaire pour le traitement de la bilirubine (Ebi) sur toute la surface traitée par la lumière bleue. Cette surface correspond à celle d'un enfant installé sur le matelas, au centre de l'incubateur, sous l'appareil de photothérapie. Afin de déterminer l'irradiance totale pour la surface, nous avons réalisé une grille de mesure selon la norme NF EN 60601-2-50 (voir paragraphe1.3et Figures 3 à 6)

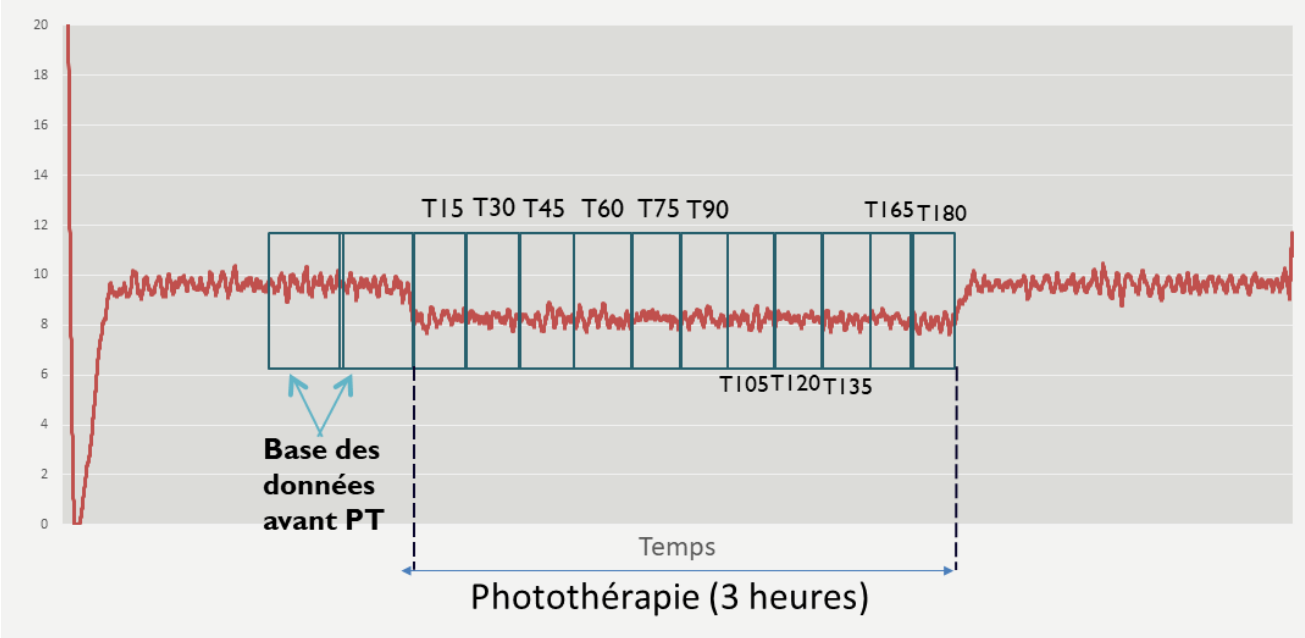


Figure 9: Schéma explicatif sur le calcul de base des données des paramètres

La mesure de la puissance injectée dans le mannequin avant et pendant la photothérapie nous permettait de quantifier le pourcentage de chute de la puissance électrique liée à l'exposition à la lumière bleue. Sachant que la puissance injectée au mannequin représente les échanges thermiques secs définis par l'équation 13, par la suite, en tenant compte de chaque condition nous traçons la régression linéaire du pourcentage de la chute de la puissance en fonction de la température de l'air réelle mesurée à l'intérieur de l'incubateur. Cette régression est introduite sous forme de correction de ces échanges secs dans le logiciel PRETHERM afin de déterminer la

température optimale de l'air de l'incubateur corrigée qui permet d'assurer la thermoneutralité du nouveau-né prématuré sous photothérapie.

5. Calorimétrie analytique (Pretherm)

Comme nous l'avons décrit précédemment, le mannequin thermique permet la mesure directe des échanges de chaleur sèche R+C+K. Les échanges latents par évaporation au niveau des voies respiratoires et cutanées ne peuvent pas être quantifiés et nécessitent le recours aux expressions mathématiques décrites par les équations 6, 7 et 8. De même, la convection au niveau des voies respiratoires doit être prise en compte à l'aide de l'équation 4. L'ensemble de ces expressions mathématiques est inclus dans le logiciel PRETHERM® qui est basé sur la calorimétrie analytique. Il permet de calculer la température et l'humidité relative de l'air de l'incubateur qui caractérisent la neutralité thermique pour un enfant, c'est-à-dire les conditions thermo-hygrométriques optimales pour son développement et sa croissance. Ce logiciel tient compte des caractéristiques de certaines conditions de soins telles que la ventilation artificielle, la présence d'un sac plastique ainsi que de l'isolement vestimentaire. Les différents coefficients d'échanges de chaleur qui constituent des facteurs d'incertitude (voir paragraphe 1 : matériels utilisés) ont été déterminés lors d'études antérieures grâce à ce modèle physique [25,112,116,120]. La température d'air optimale est calculée à partir de la différence entre le métabolisme requis (Mreq) calculé à partir des expressions mathématiques décrivant les différents échanges de chaleur pour atteindre l'équilibre thermique et le métabolisme de l'enfant (M) évalué en fonction de l'âge postnatal et du gain du poids journalier selon l'équation décrite par Chessex et al. en 1981[123]. Cette différence doit être nulle. Ces paramètres d'entrée et sortie sont présentés dans la Figure 10 qui été publié par Delanaud et al., 2019[108]. Le métabolisme de l'enfant est calculé. Le degré de maturité du nouveau-né, donc son niveau de métabolisme se reflète dans le poids corporel et l'âge gestationnel et postnatal.

L'humidité relative de l'air de l'incubateur (HR) a été déterminée selon les recommandations d'Helder et al.2008[124] en fonction de l'âge postnatal et varie de la manière suivante: de J0 à J2 (75%), J3 à J5 (73%), de J6 à J7 (71%) et de J8 à J10 (67%).

La correction due aux modifications des échanges de chaleur provoquée par l'exposition à la photothérapie a été introduite dans le logiciel de la manière suivante :

M= ± (aX+b). R ± (aX+b).C ± Cres ±K ± E ± Eres

X est la temperature de l'air de l'incubateur calculée en absence du traitement de photothérapie afin de garder l'équilibre thermique. a et b sont défini par l'équation de la régression linéaire tracée en fonction du pourcentage de variation de la puissance du mannequin (pendant-avant) en fonction de la température réelle mesurée à l'intérieur de l'incubateur.

La température optimale de neutralité etait calculée avant et après correction. Le signe des échanges thermiques dans l'équation a été déterminé selon le sens de cet échange : gain (+) ou perte (-).

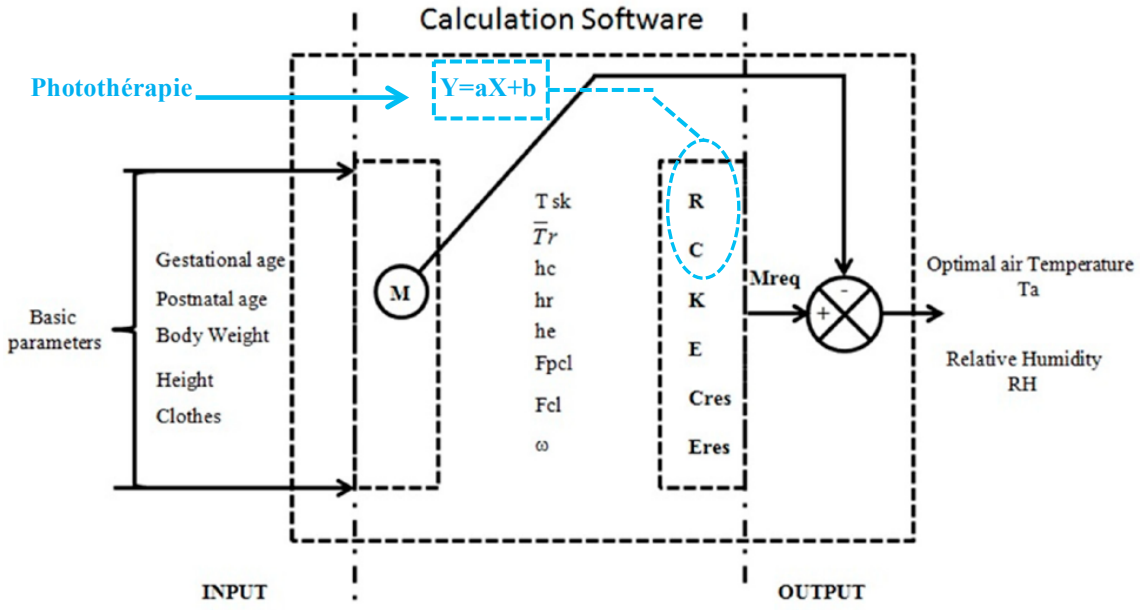


Figure 10: Paramètres d'entrée (Input) utilisés par le logiciel pour déterminer les conditions thermiques dans un incubateur fermé (output) [108]. La correction portant sur la modification des échanges de chaleur dus à la photothérapie est représentée par la régression linéaire

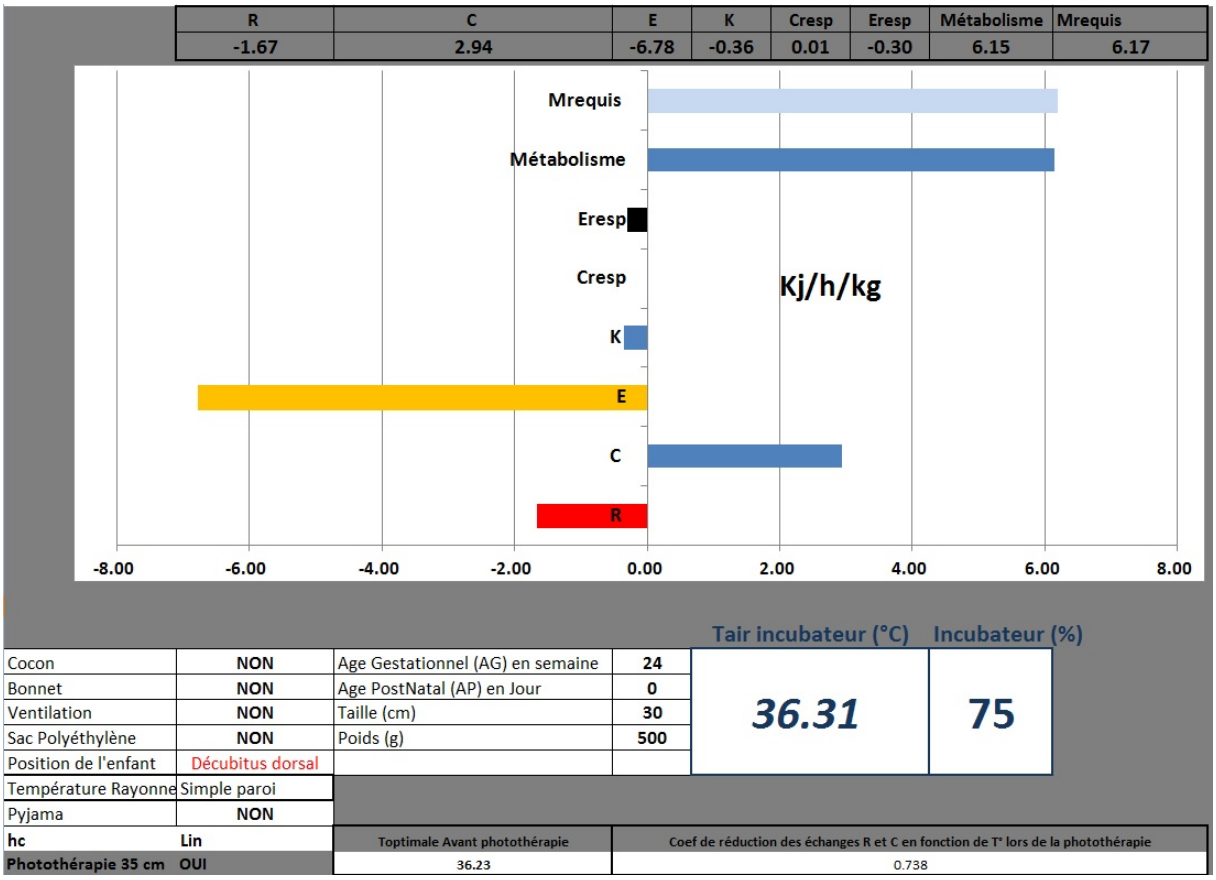


Figure 11: Schéma du logiciel PRETHERM qui représente les échanges thermiques, le Métabolisme requis et le métabolisme de l'enfant.

PARTIE 4 : OPTIMISATION DE LA TEMPERATURE DE L'AIR DE L'INCUBATEUR SOUS PHOTOTHERAPIE LED CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE

Partie 4 : Optimisation de la température de l'air de l'incubateur sous photothérapie LED chez le nouveau-né prématuré

1. Introduction

Les appareils de photothérapie à LED dans le traitement et la prise en charge de l'ictère néonatale du nouveau-né prématuré présentent des effets indésirables, tels que l'inconfort, des changements dans le métabolisme, un risque de surchauffe et de déshydratation[51,59,125]. Cependant, les éventuelles perturbations de l'environnement thermique générées par ce traitement à l'intérieur des incubateurs fermés dans lesquels sont placés les enfants prématurés, n'ont pas été quantifiés jusqu'à ce jour.

L'objectif de la présente étude était de quantifier les échanges de chaleur corporelle entre l'environnement et un nourrisson prématuré nécessitant un traitement par photothérapie dans un incubateur fermé. Les différents transferts de chaleur ont été mesurés avec le mannequin thermique anthropomorphe multisegment représentant un nouveau-né prématuré dans un incubateur fermé. Afin d'optimiser l'environnement thermique, les valeurs correctives de la température de l'air de l'incubateur ont été calculées en utilisant la calorimétrie analytique à l'aide du logiciel PRETHERM.

Pendant la photothérapie, nous avons constaté une augmentation de la température moyenne du toit de l'incubateur de 2,9°C ($p < 0,001$) et de la température de l'air de l'incubateur de 1°C ($p < 0,001$). Aucune modification de la température des parois de l'incubateur sans le toit de l'incubateur n'a été observée. La charge radiative provient donc essentiellement du toit de l'incubateur.

La calorimétrie analytique a permis de calculer l'énergie supplémentaire reçue pendant la photothérapie et ainsi à déduire une correction de la température optimale de l'air à fixer à l'intérieur de l'incubateur afin d'assurer la thermoneutralité et de prévenir l'hyperthermie. Pour les nouveau-nés prématurés pesant entre 500 et 2000 g, les corrections à appliquer au cours de la photothérapie étaient de -0,51°C à -1,25°C dans la situation expérimentale considérée (une seule marque d'appareil de photothérapie et un seul modèle d'incubateur). Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue European Journal of Pediatrics.

European Journal of Pediatrics
https://doi.org/10.1007/s00431-020-03724-2

SHORT COMMUNICATION

Optimization of the incubator air temperature during LED phototherapy treatment for the preterm infant

Fatima Chahin Yassin[1] · Stéphane Delanaud[1] · Camille Szcrupak[2] · Céline Dubos[2] · Estelle Durand[1] · Pierre Tourneux[1,2]

Received: 2 April 2020 / Revised: 2 June 2020 / Accepted: 22 June 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Light-emitting diode phototherapy treatment for jaundice of the preterm infant presents adverse effects, such as discomfort, changes in metabolism, and overheating. This study quantified the body heat exchanges between the environment and a simulated preterm infant requiring phototherapy treatment in a closed incubator. Phototherapy treatment increased the mean incubator roof temperature by 2.9 °C ($p < 0.001$) and the incubator air temperature by 1 °C ($p < 0.001$). Analytical calorimetry was used to calculate the additional energy received during phototherapy and thus deduce the optimal incubator air temperature for ensuring thermoneutrality and preventing hyperthermia. The optimal air temperature settings inside the incubator during phototherapy were − 0.51 to − 1.25 °C lower than references, for preterm infant weighing 500 to 2000 g.

Conclusion: Phototherapy treatment for jaundice of the preterm infant increased the incubator air temperature. To prevent overheating in the preterm during phototherapy, new curves for optimal air temperature settings inside the incubator were calculated with analytic calorimetry.

What is Known

•Phototherapy treatment is the first-line treatment for jaundice in the preterm infant.
•Phototherapy treatment increases the risk of overheating.

What is New

•The heat transfers and risk of overheating were quantified using a thermal manikin during phototherapy treatment.
•Phototherapy treatment increased the incubator roof temperature and heat transfers.
•New incubator's air temperature settings during phototherapy treatment were calculated with analytical calorimetry for preterm infant weighing 500–2000 g.

Keywords Preterm infant · Phototherapy · Jaundice · Incubator · Air temperature

Communicated by Daniele De Luca

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s00431-020-03724-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Pierre Tourneux
tourneux.pierre@chu-amiens.fr

Fatima Chahin Yassin
fatima.yassine@u-picardie.fr

Stéphane Delanaud
stephane.delanaud@u-picardie.fr

Camille Szcrupak
szcrupak.camille@chu-amiens.fr

Céline Dubos
dubos.celine@chu-amiens.fr

Estelle Durand
estelle.durand@u-picardie.fr

[1] PériTox Laboratory UMR-I 01, UFR de Médecine, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France

[2] Pediatric Intensive Care Unit, Amiens University Medical Center, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, F-80054 Amiens Cedex 1, France

Published online: 27 June 2020

Abbreviation

LED	Light-emitting diod
PT	Phototherapy treatment
T_a	Incubator air temperature, °C
T_{ROOF}	Roof temperature, °C
T_{WALL}	Wall temperature, °C

Introduction

Phototherapy treatment (PT) is the first-line treatment for jaundice in the preterm infant [1, 2]. Adverse effects of PT (such as discomfort, changes in metabolism, and overheating) have been reported, among others [1–3]. To the best of our knowledge, changes in the thermal environment in a closed incubator during light-emitting diode (LED) PT have not previously been quantified.

The objective of the present study was to quantify the body heat exchanges between the environment and a preterm infant requiring PT in a closed incubator. The various heat transfers were measured with a multisegment anthropomorphic thermal manikin (simulating a preterm infant) during PT in a closed incubator. In order to optimize the thermal environment, corrective incubator air temperature values were calculated using analytical calorimetry [4, 5].

Methods

The thermal environment

To ensure a stable environment for the medical devices, the experiments were performed in a climatic chamber, with a relative humidity of 50%, a room air temperature of 24.0 °C, and a wall temperature of 24.0 °C. This corresponds to the experimental situation usually encountered in a neonatal intensive care unit [6, 7]. A closed, convective incubator was used (Inotherm®; Médipréma SAS, Tauxigny, France). The incubator was operated in air temperature control mode, and its air temperature was set to six different thermal conditions, every 0.5 °C between 29.0 and 31.5 °C.

The PT device

The PT device (Leddy Bloo®; Médipréma SAS, Tauxigny, France) had 49 LEDs, an operating light spectrum from 400 to 550 nm, and a peak at 449 nm. The irradiance value was ≥ 4 mW/cm^2 when the device was placed 35 cm from the infant, in line with the manufacturer's recommendations. A LED PT device was chosen over other types of PT devices because transepidermal water loss in the preterm infant is lower [9], and the rate of decrease in total serum bilirubin is equivalent [8].

The thermal manikin and analytic calorimetry

A cast bronze manikin represented a 1500-g neonate with a body surface area of 0.15 m^2. The surface emissivity (0.95) was similar to that of human skin [4, 5, 7]. The electric heat power (P, W) supplied to the manikin was measured before the PT and at the end of the PT. Using the latter measurement, we checked that a new thermal equilibrium had been reached; the power supplied to the manikin was calculated as P = R + C + K, where R, C, and K are the radiative, convective, and conductive dry heat losses, respectively. The optimal incubator air temperature was determined by analytical calorimetry while taking account of the dry heat exchanges, evaporative skin cooling, and respiratory heat exchanges (described in Appendix A) [4, 5, 7].

Study procedures

The manikin was placed on a mattress in the incubator. The incubator's temperature was set 90 min before the start of the PT session, to ensure that a thermal steady state (the baseline) had been reached. Data were recording for an hour immediately before the PT and then during the PT session, to ensure that a new thermal equilibrium had been reached. The difference between the two periods represented the energy received by the manikin from the PT device during the treatment. The manikin was placed in the supine position and was unclothed (except for a diaper and eye protection). The PT device was located 10 cm above the roof of the incubator, giving a device-manikin distance of 35 cm [1, 2]. The duration of the PT session (3 h) was chosen in accordance with clinical guidelines [1, 2]. To assess repeatability, five measurements were performed for the six thermal condition (i.e., 30 experimental runs).

Data recording and analysis

The incubator air temperature (T_a, °C) was measured 10 cm above the center of the mattress, using a thermistor (10 kΩ at 25 °C, accuracy 0.1 °C; CTN Siemens®, Munich, Germany). The four incubator wall temperatures (T_{WALL}, °C) were measured with thermistors (10 kΩ at 25 °C, accuracy 0.1 °C; CTN Siemens®, Munich, Germany) attached to the center of each wall. The roof temperature (T_{ROOF}, °C) was calculated as the average of the values given by thermistors attached to the underside of the incubator roof, directly below the PT device. The heat power supplied to the manikin, and the temperatures were measured continuously. T_a, T_{WALL}, T_{ROOF}, and the heat power were measured every 10 s and then averaged over 15 min and referred to as "baseline" (the 15 min immediately before the start of the PT session), T_{15} (from the 1st to the 15th minute of the PT session), T_{30}, T_{60}, T_{90}, T_{120}, T_{150}, and T_{180}.

Thermal modeling

The optimal incubator air temperature [4] was calculated using PRETHERM® software [4, 5]. Briefly, the software calculated the incubator air temperature at which homeothermia was maintained for every postnatal day, according to the optimal relative humidity inside the incubator and the neonate's clothing, birth weight, and postnatal age [4, 5]. This temperature was calculated by taking account of the changes in the heat power supplied to the manikin during the PT. The curves were calculated for a preterm infant weighing between 500 and 2000 g during the first 10 days of life, in the presence and absence of PT.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with Statview software (version 5.0, SAS Institute Inc., Cary, NC). The data were quoted as the mean ± standard deviation (SD). The data were compared with the baseline temperature and the equilibrium temperature (T_{180}), using an analysis of variance (ANOVA) and a post hoc analysis with Fisher's exact test, when appropriate. The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$.

Results

We analyzed 120 h of recording for the 30 experimental runs. Phototherapy treatment increased the mean value of T_a significantly between T_{15} (32.2 ± 0.8 °C) and T_{180} (32.4 ± 0.8 °C), relative to baseline (31.2 ± 1.0 °C; $p < 0.001$; Table 1). Hence, 15 min after the start of the PT session, T_a was about 1 °C above the baseline value (32.2 ± 0.8 °C) and did not differ from the equilibrium temperature (T_{180}) ($F_{(7;\ 224)} = 7.86$; $p < 0.0001$; Table 1). T_{WALL} did not change over time (Table 1). In contrast, T_{ROOF} increased during the first hour of PT and reached a thermal steady state between T_{120} and T_{180} (30.7 ± 0.7 °C), relative to baseline (27.8 ± 0.5 °C; $F_{(7;\ 224)} = 148.3$; $p < 0.0001$; Table 1). Consequently, the heat power decreased significantly from 5.4 ± 0.7 W at baseline to 3.9 ± 0.6 W during PT between T_{120} and T_{180} ($F_{(7;\ 224)} = 17.2$; $p < 0.0001$; Table 1).

The optimal incubator air temperature required to maintain homeothermia during PT decreased from 35.7 °C on day 1 to 33.7 °C on day 10 for a neonate weighing 500 g (compared with 36.2 °C and 34.5 °C without PT on days 1 and 10, respectively) and from 34.0 °C on day 1 to 30.9 °C on day 10 for a neonate weighing 2000 g (compared with 34.7 °C and 32.1 °C in the absence of PT on days 1 and 10, respectively) (Fig. 1; Table 2).

Discussion

Although the PT device was located 10 cm above the incubator, the mean T_{ROOF} increased by 2.9 °C ($p < 0.0001$; Table 1) and resulted in a mean T_a increase of 1 °C ($p < 0.001$; Table 1). The heat power supplied to the manikin (i) decreased during the PT session, reflecting the additional energy received from the environment (Table 1) during PT, and thus (ii) deduced the optimal T_a setting for ensuring thermoneutrality and preventing hyperthermia. T_a increased quickly during the first 15 min but did not change significantly during the following 180 min, whereas T_{ROOF} increased for 90 min before stabilizing. It was recently reported that cycled PT reduces total PT [10]. As the efficacy of PT strongly depends on the spectral power (irradiance × irradiated area, which may vary in clinical practice [8]), it would be interesting to assess the thermal impact of short PT sequences designed to prevent an increase in T_{ROOF} and thus limit radiative heat exchanges in these clinical situations.

Phototherapy treatment not only is essential for a jaundiced preterm infant in an incubator, but it also increases the risk of hyperthermia [1, 3, 6]. These risks are related to physiological changes in the preterm infant (e.g., an increase in peripheral blood flow and in the skin temperature) [3, 9], the relatively large body surface area in very small preterm infants (< 1000 g) vs. older infants, and changes in the thermal

Table 1 The incubator air temperature (T_a, °C), the incubator wall temperature (T_{WALL}, °C), the incubator roof temperature (T_{ROOF}, °C), and the power supplied to the manikin (P_W, W) during the PT session (T = time, in minutes)

	Baseline	T_{15}	T_{30}	T_{60}	T_{90}	T_{120}	T_{150}	T_{180}
T_a (°C)	31.2 ± 1.0$^{\$\$\$}$	32.2 ± 0.8***	32.3 ± 0.8***	32.4 ± 0.8***	32.4 ± 0.8***	32.4 ± 0.8***	32.4 ± 0.8***	32.4 ± 0.8***
T_{WALL} (°C)	28.4 ± 0.5	28.4 ± 0.5	28.4 ± 0.5	28.5 ± 0.5	28.5 ± 0.5	28.5 ± 0.5	28.5 ± 0.5	28.5 ± 0.5
T_{ROOF} (°C)	27.8 ± 0.5$^{\$\$\$}$	28.5 ± 0.5***,$^{\$\$\$}$	29.5 ± 0.7***, $^{\$\$\$}$	30.4 ± 0.6***, $^{\$\$}$	30.6 ± 0.4***	30.7 ± 0.4***	30.7 ± 0.4***	30.7 ± 0.7***
P_W (W)	5.4 ± 0.7$^{\$\$\$}$	4.4 ± 0.7***, $^{\$\$}$	4.3 ± 0.7***, $^{\$}$	4.1 ± 0.6***	3.9 ± 0.6***	3.9 ± 0.6***	3.9 ± 0.6***	3.9 ± 0.6***

***$p < 0.001$ compared with the baseline; $^{\$}p < 0.05$; $^{\$\$}p < 0.01$; $^{\$\$\$}p < 0.001$, compared with the equilibrium (T_{180})

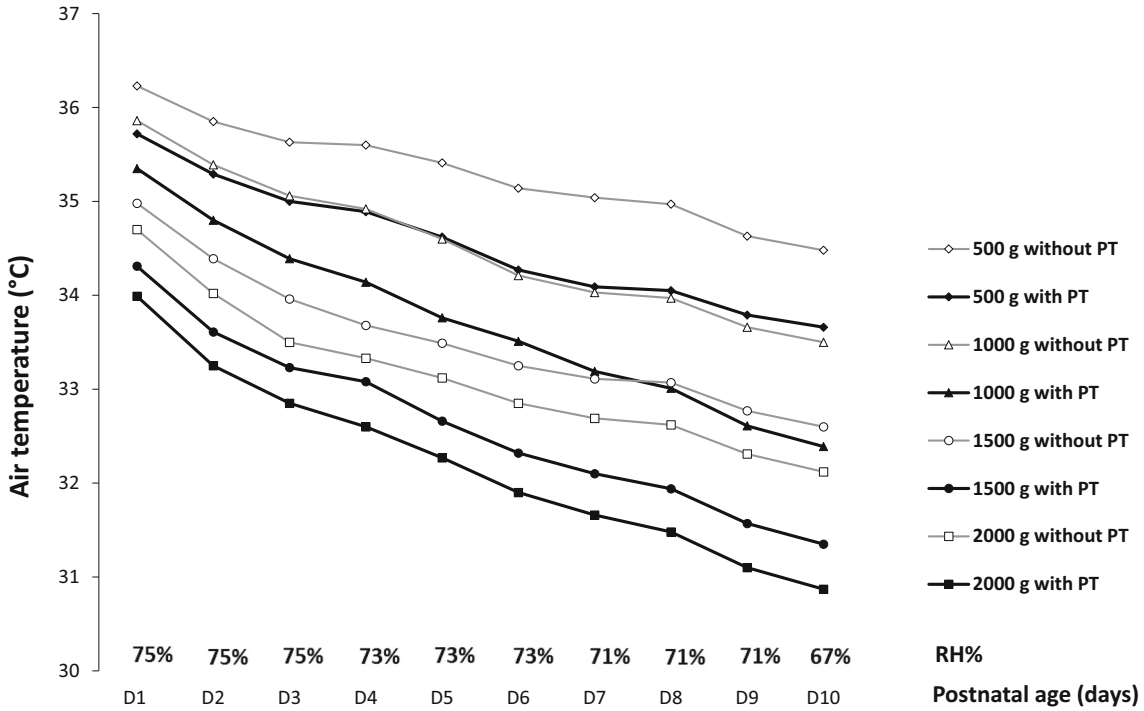


Fig. 1 The incubator air temperature with and without correction for phototherapy treatment according to the newborn's postnatal age (D, days) and birthweight (g). RH is the relative humidity inside the incubator (%)

environment (such as an increase in air temperature) [3], which necessitate frequent clinical adjustments.

The curves presented in this study could be refined in further clinical trials. Firstly, we considered a single type of incubator (the Inotherm®) and a single type of PT device (the Leddy Bloo®). Even though most LED PT devices are very similar (since they have been designed to comply with the same guidelines and give consistent clinical results), other models could be studied. In particular, other types of PT device may generate more thermal energy, which would require a lower optimal Ta setting to ensure thermoneutrality and prevent hyperthermia [8, 9].

Secondly, the distance between the PT device and the manikin was chosen according to the manufacturer's instructions, to ensure homogeneous light coverage and the most effective possible treatment. The literature data show that PT practices vary from one neonatal intensive care unit to another [11]. Consequently, the optimal incubator air temperature should be adjusted slightly for a different PT-preterm distance and the type of PT device used in clinical practice. Other PT devices (such as LED fiber optic PT systems) have been shown to increase the body temperature in infants > 34 WG by 0.3 °C on average, and these would require calculation of a specific correction [12].

As is true for all mathematical model and new curves, these findings must be validated in a prospective clinical study before they can be recommended for routine clinical use [4, 5]. Larger studies are now required to compare different types of

Table 2 Temperatures for the air inside the incubator (°C) with and without phototherapy treatment PT, calculated using PRETHERM® software according to the newborn's postnatal age (D, days) and birthweight (g)

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
500 g, without PT	36.2	35.9	35.6	35.6	35.4	35.1	35.0	35.0	34.6	34.5
500 g, with PT	35.7	35.3	35.0	34.9	34.6	34.3	34.1	34.1	33.8	33.7
1000 g, without PT	35.9	35.4	35.1	34.9	34.6	34.2	34.0	34.0	33.7	33.5
1000 g, with PT	35.4	34.8	34.4	34.1	33.8	33.5	33.2	33.0	32.6	32.4
1500 g, without PT	35.0	34.4	34.0	33.7	33.5	33.3	33.1	33.1	32.8	32.6
1500 g, with PT	34.3	33.6	33.2	33.1	32.7	32.3	32.1	31.9	31.6	31.4
2000 g, without PT	34.7	34.0	33.5	33.3	33.1	32.9	32.7	32.6	32.3	32.1
2000 g, with PT	34.0	33.3	32.9	32.6	32.3	31.9	31.7	31.5	31.1	30.9

devices and PT regimens. Nevertheless, given the current absence of data, these curves might prompt the performance of further clinical studies.

Conclusion

The use of PT to treat jaundice in a simulated preterm infant increased the mean incubator roof temperature by 2.9 °C and the incubator air temperature by 1 °C. Analytical calorimetry enabled us to calculate the energy received from the PT device and thus the optimal incubator air temperature (~ 1.2 °C lower than in the absence of PT) for ensuring thermoneutrality and preventing hyperthermia.

Acknowledgments We would like to thank Médipréma SAS for lending the medical devices, Professor Jean-Pierre Libert for his critical review of the manuscript and valuable suggestions, and David Fraser (Biotech Communication SARL, Ploudalmezeau, France) for copyediting assistance.

Authors' contributions FCY collected the data, performed statistical analysis and drafted the manuscript; SD collected the data, performed statistical analysis and reviewed the manuscript; CS reviewed the manuscript; CD reviewed the manuscript; ED reviewed the literature, performed statistical analysis and drafted the manuscript; PT designed the study protocol, reviewed the literature, performed statistical analysis and corrected the manuscript.

Funding information European Regional Development Fund, grant PI0012894: PhD fellowship to FCY.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animal performed by any of the authors.

References

1. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, Vreman HJ, Stevenson DK, Wong RJ, Bhutani VK (2019) Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. J Perinatol 40:180–193. https://doi.org/10.1038/s41372-019-0439-1
2. Bhutani VK, the Committee on Fetus and Newborn (2011) Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 128: e1046–e1052. https://doi.org/10.1542/peds.2011-1494
3. Pezzati M, Fusi F, Dani C, Piva D, Bertini G, Rubaltelli FF (2002) Changes in skin temperature of hyperbilirubinemic newborns under phototherapy: conventional versus fiberoptic device. Am J Perinatol 19:439–444. https://doi.org/10.1055/s-2002-36839
4. Delanaud S, Chahin Yassin F, Durand E, Tourneux P, Libert JP (2019) Can mathematical models of body heat exchanges accurately predict thermal stress in premature neonates? Appl Sci 9:1541. https://doi.org/10.3390/app9081541
5. Delanaud S, Decima P, Pelletier A, Libert JP, Durand E, Stephan-Blanchard E, Bach V, Tourneux P (2017) Thermal management in closed incubators: new software for assessing the impact of humidity on the optimal incubator air temperature. Med Eng Phys 46:89–95. https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2017.06.002
6. Deguines C, Dégrugilliers L, Ghyselen L, Chardon K, Bach V, Tourneux P (2013) Impact of nursing care on temperature environment in preterm newborns nursed in closed convective incubators. Acta Paediatr 102:e96–e101. https://doi.org/10.1111/apa.12109
7. Tourneux P, Durand E, Pelletier A, Ghyselen L, Bach V, Libert JP (2017) Use of a polyethylene bag to reduce perioperative regional and whole-body heat losses in low-birth-weight neonates. Biomed Res Int 2017:1–6. https://doi.org/10.1155/2017/8243184
8. Tridente A, De Luca D (2012) Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis: LED phototherapy: a meta-analysis. Acta Paediatr 101:458–465. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02561.x
9. Bertini G, Perugi S, Elia S et al (2008) Transepidermal water loss and cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy. 167:37–42. https://doi.org/10.1007/s00431-007-0421-3
10. Arnold CC, Tyson JE, Pedroza C, Carlo WA, Stevenson DK, Wong R, Dempsey A, Khan A, Fonseca R, Wyckoff M, Moreira A, Lasky R (2020) Cycled phototherapy dose-finding study for extremely low-birth-weight infants a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0559
11. van Imhoff DE, Hulzebos CV, van der Heide M, van den Belt VW, Vreman HJ, Dijk PH, the BARTrial Study Group (2013) High variability and low irradiance of phototherapy devices in Dutch NICUs. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 98:F112–F116. https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301486
12. Ng PL, Carlisle T, Ly M, Morris SA (2017) Heating of newborn infants due to blue light-emitting diode fibreoptic phototherapy pads. Neonatology 112:103–109. https://doi.org/10.1159/000464318

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Discussion et conclusion

Les risques liés à la photothérapie sont causés par des changements physiologiques chez le nouveau-né prématuré, par exemple, une augmentation du flux sanguin périphérique et de la température cutanée. Des changements dans l'environnement thermique (comme une augmentation de la température de l'air) [59] nécessitent des ajustements cliniques fréquents parce que la surface corporelle est relativement plus grande par rapport à la taille chez les très petits enfants prématurés (<1000 g) par rapport aux nourrissons plus âgés.

Les courbes présentées dans cette étude pourraient être affinées dans des essais cliniques. Dans cette étude, nous n'avons considéré qu'un seul type d'incubateur (INOTHERM, Médipréma) et un seul type d'appareil de photothérapie (Leddybloo, Médipréma). D'autres dispositifs de photothérapie à LED très similaires existent car ils ont été conçus pour se conformer aux mêmes directives de la norme IEC 60601-2-50 mais ils peuvent présenter une grande hétérogénéité sur les performances d'irraidiance et les surfaces éclairées. En particulier, certains types de dispositifs de photothérapie peuvent générer plus d'énergie thermique, ce qui nécessiterait une correction plus importante de la température de l'air pour garantir la thermoneutralité et prévenir l'hyperthermie [57,126]. La distance entre le dispositif de photothérapie et le mannequin a été choisie conformément aux instructions du fabricant, afin d'assurer une couverture lumineuse homogène et le traitement le plus efficace possible. Cependant l'AAP recommande de rapprocher la source lumineuse de l'enfant lorsque la bilirubinémie ne diminue pas suffisamment au cours de l'exposition. Par conséquent, la température optimale de l'air de l'incubateur doit être ajustée pour une distance entre le prématuré et la source qui serait différente.

Il a été démontré que d'autres dispositifs de photothérapie (tels que les systèmes à fibre optique) augmentent la température corporelle de 0,3°C en moyenne chez les nourrissons de plus de 34 semaines d'âge gestationnel. Ces derniers nécessiteraient le calcul d'une correction spécifique[54].

Comme pour toutes les données issues de modèles mathématiques, les nouvelles courbes doivent être validées pour une utilisation clinique de routine. En effet elles ne représentent que des moyennes qui ne tiennent pas compte des variabilités interindividuelles spécifiques de chaque enfant et en particulier des valeurs du métabolisme énergétique qui peuvent varier de ±25% (valeur retenue par Hey en

1971 [146] lors de la construction de ses abaques de température de neutralité). Des essais réalisés antérieurement au laboratoire montrent ainsi que la variation de la température optimale de l'air de l'incubateur due uniquement à ces variations du métabolisme représente en moyenne 1,05 °C pour les enfants de 1980 g au 10ème jour de vie. Des études plus importantes sont désormais nécessaires pour comparer différents types d'appareils et différentes distances entre l'enfant et le dispositif lumineux.

PARTIE 5 : PRISE EN CHARGE DE L'ICTERE DU PREMATURE PAR PHOTOTHERAPIE A DIODES ELECTROLUMINESCENTES (LED) BLEUES : LA MODIFICATION DE LA DISTANCE ENTRE LA SOURCE ET LE PREMATURE MODIFIE-T-ELLE LE RISQUE THERMIQUE ?

Partie 5 : Prise en charge de l'ictère du prématuré par photothérapie à diodes électroluminescentes (LED) bleues : la modification de la distance entre la source et le prématuré modifie-t-elle le risque thermique ?

1. Introduction

Antérieurement, la prise en charge de l'ictère pouvait se faire par exsanguino-transfusion, qui est un traitement particulièrement lourd consistant en un remplacement du sang de l'enfant par transfusion intraveineuse. Des essais cliniques ont depuis validé l'efficacité de la photothérapie pour réduire l'hyperbilirubinémie excessive non conjuguée, et sa mise en œuvre a considérablement réduit l'utilisation des transfusions d'échange.

Dans les recommandations internationales, l'initiation et la durée de la photothérapie sont basées sur la concentration de bilirubine, l'âge postnatal et le niveau de risque de neurotoxicité. La réponse clinique à la photothérapie dépend de l'efficacité du dispositif de photothérapie ainsi que de l'équilibre entre les taux de production et d'élimination de la bilirubine chez le nouveau-né.

L'efficacité de la photothérapie sur la réduction de la bilirubine sérique totale (TSB) dépend des principaux paramètres suivants : l'ampleur de la surface cutanée exposée, la durée de l'exposition, la longueur d'onde, l'énergie lumineuse, et la distance entre la source de lumière émettrice et le nouveau-né [70,74,82,127]. L'American Academy of Pediatrics (AAP) recommande une exposition à la lumière bleue dans une gamme de longueur d'onde comprise entre 460 et 490 nm et pour une irradiation lumineuse supérieure ou égale à 2,5 $mW.cm^{-2}$ sur l'ensemble de la surface corporelle. Cependant il n'existe pas de procédure standardisée au sein des recommandations internationales concernant la prise en charge par photothérapie.

Lorsque le niveau de bilirubinémie du nouveau-né continue d'augmenter malgré le traitement par photothérapie, il est possible d'approcher la source émettrice de lumière du nourrisson pour augmenter le niveau d'éclairement à la surface de la peau[46]. Il est connu que les technologies plus anciennes comme les sources lumineuses halogènes ou au tungstène n'étaient pas adaptées à cet usage car ces appareils dissipaient de la chaleur qui pouvait générer un stress thermique voir

même provoquer des brûlures[47,56,59,80,128]. Actuellement la question de l'impact thermique reste posée pour les appareils plus récents comme les LED.

Le but de l'étude était de démontrer si la réduction de la distance pouvait améliorer le niveau d'irradiance sans augmenter la contrainte thermique.

La procédure expérimentale reprend l'approche décrite précédemment à savoir l'utilisation du mannequin exposé à six conditions ambiantes réalisées dans l'incubateur INOTHERM ; Médipréma SAS, Tauxigny, France). Le mannequin était placé ou non sous photothérapie (Lullaby ; GE Healthcare®; Boston, USA), l'appareil étant localisé à 26 ou 35cm du mannequin. Cette méthode a permis de déterminer des régressions linéaires permettant une correction des modifications des échanges de chaleur dues à la photothérapie en fonction de la température d'air circulant dans l'incubateur. Le recours au logiciel de calcul de la température optimale corrigée a permis d'évaluer les conséquences de ces deux positions sur le plan thermique et sur celui de l'irradiance qui détermine l'efficacité du traitement. La température optimale de l'air de l'incubateur a été calculée pour des enfants de masse corporelle de 1000 et 1500g.

Les enregistrements et traitements des données étaient identiques aux travaux décrits précédemment. Ce travail a fait une publication soumise au Journal of Biophotonics.

2. *Article*

Article type: Original Article

Blue light emitting-diode based phototherapy in the premature infant: Is there a thermal risk with the distance from the source?

Fatima Chahin Yassin[1], Stéphane Delanaud[1], Jean Pierre Libert[1], Pierre Tourneux[1,2], Estelle Durand[1]

[1] PériTox Laboratory UMR-I 01, UFR de Médecine, Jules Verne University of Picardy, Amiens, France

[2] Pediatric Intensive Care Unit, Amiens University Medical Center, Amiens, France

*Correspondence:

Estelle DURAND, PhD

PériTox UMR_I 01

Université de Picardie Jules Verne

CURS, Présidence, Chemin du Thil – 80025 Amiens

Tel: +33-322-827-679

E-mail: estelle.durand@u-picardie.fr

KEYWORDS:

Blue light emitting-diodes – Heat loss– Phototherapy – preterm Infant – Thermoregulation

SUBMITTED

Abstract: (150 words)

Decreasing the distance between the blue light-emitting source and the preterm infant during phototherapy improves its efficacy in treating hyperbilirubinemia but may results in an increased thermal risk. Our study assessed the efficacy/thermal risk ratio according to the distance from the source.

At 26cm from the source, the irradiance levels were higher (2.38±0.7mW.cm^{-2}) than at 35cm (1.90±0.4mW.cm^{-2}; p<0.0001) but the irradiance uniformity was lower (24.9% vs 48.2%; p<0.0001, respectively). At both 26 and 35cm, phototherapy increased the temperature of the air inside the incubator, the roof temperature and the radiative temperature (26cm: 0.5±0.1°C; 3.7±0.9°C; 1.0±0.2°C respectively; 35cm: 0.3±0.2°C; 2.4±0.9°C; 0.7±0.2°C respectively; p always <0.001). To ensure thermoneutrality, the air temperature of the incubator must be reduced from 0.5°C to 1.2°C depending on birthweight and postnatal age, regardless of the distance.

Bringing the source closer to the preterm infant improves the irradiance with limited thermal risk.

Abbreviations:

PT: Phototherapy treatment

Ebi_{min}/EBi_{max}: Ratio of the minimum value of irradiance measured and the maximum value

T_a: Incubator air temperature,°C

T_{Roof} : ROOF temperature,°C

T_r: Mean radiant temperature ,°C

Tinc: Incubator optimal air temperature

SUBMITTED

1 INTRODUCTION

Almost 60% to 80% of infants born at term or prematurely suffer from hyper bilirubinemia [129]. In the preterm infant, hyperbilirubinemia can result in kernicterus (permanent brain damage) because of its neurotoxicity [129].

Blue light phototherapy (PT) is the first line treatment for the management of neonatal hyperbilirubinemia according to the guidelines produced by the American Academy of Pediatrics and the British National Institute for Health and Care Excellence (NICE guideline) [46,127,130] .The operating principle of phototherapy is to degrade the bilirubin molecule by photo-oxidation and photo-isomerization thus leading to its excretion[70,74].

Efficiency of the PT in reducing the total serum bilirubin (TSB) relies on the spectral irradiance which depends on the following main parameters: the magnitude of the exposed skin surface area, the duration of exposure, the waveband and the energy of the light and the distance between the emitting light source and the neonate [3, 4, 5, 7]. The American Academy of Pediatrics recommends an exposure to blue light whose wavelength is between 460 to 490 nm and a light irradiation ≥2.5mW/cm^2 on the body surface area as a whole [80] but there is no standardized recommendations for delivering phototherapy.

When the newborn's level of bilirubinemia is still rising despite the PT exposure, the irradiance level on the skin surface can be increased by bringing the lamp closer to the infant but this can increase the risk of heat stress [46,128]. It is known that the older technologies like the halogen or tungsten light sources were not suitable for that use since these devices dissipated heat which can generate a thermal stress or even cause a burn [56,58,59,88,131]. Here the question remains for more recent PT device with LED, as it has not been documented to date.

The aim of the study was to demonstrate whether reducing the distance could improve the level of irradiance without deleterious effect related to a thermal stress. Because of the

SUBMITTED

vulnerability of the preterm infants, for ethical reasons, this experimental study was done using a thermal manikin designed in the laboratory [108,112,115] allowing the quantification of the different thermal exchanges with the environment. Then to help the decision of the nursing staff, the optimal incubator air temperature to be set to nurse infants under PT was assessed using a mathematical model of the different heat exchanges for various gestational ages and body mass.

2 MATERIALS AND METHODS

Experimental design

A thermal manikin designed in the laboratory was placed on a mattress in the supine position, face straight up, in a closed, convective incubator (INOTHERM; Médipréma SAS, Tauxigny, France) operating in air temperature control mode. The incubator's air temperature was set off 90 minutes prior to the PT session, to ensure that a thermal steady state (the baseline) was reached. Six different levels of air temperature ranging from 30.6 to 33.2°C were retained. The manikin was then exposed to PT (Lullaby; GE Healthcare®; Boston, USA) during 3hrs in accordance with clinical guidelines [46,51]. The distance between the manikin and the emitting light source of the PT device was either 26 cm (the closest position of the PT device from the manikin on the top of the incubator's canopy) or 35 cm (the manufacturer's recommendations). Recordings started 1hr immediately before the PT exposure (baseline condition) and lasted until the end of the PT session. To assess repeatability of the different measures, five measurements were made for each experimental condition (i.e. 60 experimental runs).

To strictly control the environmental conditions and reproduce that usually encountered in NICU[29,105], the experiments were performed in a climatic chamber, with a relative air humidity

SUBMITTED

of 50%, a room air, and wall temperatures of 24.0°C. Air velocity was lower than 0.2m/s that corresponds to natural convection.

Irradiance measurement

Irradiance was measured by way of a photometer (BabyBlue photometer, Médipréma SAS, Tauxigny, France) intended for the measurement of radiation emitted in blue light (460 ± 10 nm). In order to determine the total irradiance on a 340 x 240 mm surface, we designed a measurement grid complying with standard NF EN 60601-2-50 composed of 20 measurement points separated by 6 cm in width and 6.8 cm in length. The determination of the distribution of the total illumination for bilirubin (which corresponds to the illumination equal to the total of all of the illumination in the range between 400 and 550 nm) was carried out on the specific measurement grid by a calibrated photometer. Five trials were performed for each experimental condition.

Measurements of the thermal exchanges: the anthropomorphic thermal manikin

The study was carried out with a cast copper manikin painted matte black representing a 1500g neonate with a body surface area of 0.150 m^2. The local surface temperatures were 35.5°C for the head, 34.9 for the trunk; 32.4 and 34.4°C for the upper and lower limbs, respectively [108,115]. The mean surface temperature weighted according to the relative surface area of each body segment was 34.4°C as encountered in NCIU when neonates are nursed in thermoneutral environment [108]. The surface emissivity (0.95) was similar to that of human skin [108]. The manikin used in the present study has been described in details in several reports [11, 15–18]. At thermal equilibrium the electric heat power supplied to the manikin (P) balances the dry heat losses to the environment. The difference in P measured before and during PT exposure corresponds to the variations in the total heat exchange by convection, radiation and

SUBMITTED

conduction in percentage due to phototherapy exposure. These percentages were linearly related to the six levels of incubator air temperatures.

The optimal thermal environment

The optimal incubator air temperature [108,121,132] which defined a thermo neutral environment was calculated using PRETHERM® software [121,132] which is based on analytical calorimetry. Briefly, all the mathematical expressions that describe heat production and heat transfers by conduction, convection, radiation and evaporation were included in the software. The software calculated the incubator air temperature at which the body heat balance is nil (heat production and gains balance the sum of heat losses) so that the internal body temperature remains constant. The optimal incubator air temperature required to preserve homeothermy is thus calculated for every postnatal day, according to the relative air humidity [124] inside the incubator and the neonate's clothing, birth weight, and postnatal age [108,121,132]. The changes in heat exchanges under phototherapy are introduced in the computer program as a correction to calculate a new optimal air temperature.

Phototherapy can increase the roof temperature of the incubator that modifies the mean radiant (T_r) and air (T_a) temperatures and the surface temperature (T_m) of the mattress. The following 3 heat transfers can be assessed from basic mathematical expressions for a nude infant are:

The convective heat transfer (C, $W.m^{-2}$) depends on the difference between the average skin temperature of the newborn (T_{sk}) and the air temperature of the incubator (Ta) according to the Newton's law:

$$C = h_c A_c (T_a - \overline{T}_{sk}) \qquad (1)$$

h_c is the coefficient of heat transfer ($W.m^{-2}.°C^{-1}$), Ac is the skin surface exchanging heat.

SUBMITTED

The radiative heat loss (R, $W.m^{-2}$) transferred through long-wave radiation between the neonate and the surrounding surfaces is defined by the Stefan-Boltzmann's law:

$$R = \sigma \varepsilon A_r [(T_r + 273)^4 - (T_{sk} + 273)^4] \quad (2)$$

where σ is Stefan-Boltzmann's constant (5.67×10^{-8} W m^{-2} K^{-4}), ε is the skin emissivity (0.95), A_r is the radiating skin surface area [25].

Conductive heat transfer (K, $W.m^{-2}$) occurs between the neonate's skin temperature (T_{sk}) and the mattress surface according to the equation derived from Fourier's law:

$$K = h_k A_k (T_m - \overline{T}_{sk}) \quad (3)$$

Where h_k is the conductive heat transfer coefficient (which depends on the thermal conductivity of the material in contact with the skin surface and on the thickness of this material), and A_k is the skin surface area through which heat is transferred.

Curves of optimal incubator air temperature required to minimize the metabolic heat production were calculated on the first 10 days of life for a preterm infant weighing 1000 g and 1500 g. Incubator air temperature was assessed in baseline condition and under phototherapy during which the modifications of heat exchanges assessed from linear relationships were taken into account for the position of the PT device at 26 and 35cm.

Data recording and analysis

The incubator air temperature (T_a, °C) was measured 10 cm above the center of the mattress (as recommended by American National Standards), by a thermistor (10 kΩ at 25°C, accuracy: 0.1°C; CTN Siemens®, Munich, Germany). The roof temperature (T_{ROOF}, °C) was calculated as the average of the values given by two thermistors attached to the inner wall of the incubator roof, directly below the PT device. Mean radiant temperature ($T_{r)}$ was calculated from a black-globe thermometer and the air incubator temperature as recommended by

SUBMITTED

Standard ISO7726 (2002). All the temperatures were scored every 10 seconds and the heat power (P) every second. The values were then averaged over 15 minutes' periods: 2 periods immediately prior to the PT session referred as "Baseline", and 2 periods during PT (the last 30 minutes and 15 minutes of the 3hrs long PT session). The mean value of the Baseline and during PT represented the mean value of the six different levels of air temperature. ΔP, ΔT_a, ΔT_{ROOF} and ΔT_r were calculated as the difference between baseline and PT periods.

The ratios between the minimum value (Ebi_{min}) and the maximum value (Ebi_{max}) of irradiance over the 20 measurement points of the grid were calculated. The conformity of the relative local distribution of irradiance on the effective lighting surface was assessed by the ratio Eb_{imin}/ Eb_{imax} which should be greater than 40% according to standards NF EN 60601-2-50. The uniformity of the irradiance values over the entire measurement area is all the better as this ratio is close to 100%. The levels of irradiance were also compared to the standards of AAP (2.5mW.cm^{-2}). The ratios Ebi_{min}/ Ebi_{max} and the levels of irradiance were then calculated for each replicate and averaged.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with Statview software (version 5.0, SAS Institute Inc., Cary, NC). Mean values are given with one standard deviation (SD). The effects of the distance between the PT device and the manikin were tested by an analysis of variance (ANOVA) and a post-hoc analysis with Fisher's exact test, when appropriate. Since multiple comparisons can inflate the probability of type 1 errors, the accepted level of significance was reduced to 0.01.

3 RESULTS AND DISCUSSION

At 35cm from the grid, the level of irradiance was lower at the periphery of the width between 1.5 and 2.0 mW.cm^{-2}. Higher irradiance levels ranging from 2.0 to 2.5 mW.cm^{-2} were

SUBMITTED

found in the center of the measured surface area of the grid (Figure 1 (A)). The mean level of irradiance was 1.9±0.4 $mW.cm^{-2}$ 45% of the measurements points were between 2 and 2.5 $mW.cm^{-2}$ and none where ≥ 2.5 $mW.cm^{-2}$. At 26 cm, the same pattern was observed at the periphery of the width with a level of irradiance ranging from 1.5 to 2.0 $mW.cm^{-2}$ ($p< 0.0001$ vs 35cm) (Figure 1 (B)). The mean level of irradiance 2.38±0.7 $mW.cm^{-2}$ ($p< 0.0001$ vs 35cm), 50% of the measurement points were greater than 2.5mW/cm^2 ($p< 0.0001$ vs 35cm), In the middle of the length of the surface area the values were higher at 26cm, reaching 3.0 $mW.cm^{-2}$, with the exception of a drop of irradiance in the center to 2.2 $mW.cm^{-2}$ (Figure 1(B)).

The Ebi_{min}/ Ebi_{max} values were 24.9± 0.9% at 26 cm and 48.2±1.1% at 35 cm. ($p<0.0001$).

The mean values of the scored parameters are shown in Table 1.

ΔT_a, ΔT_{ROOF} and ΔT_r increased significantly when the PT device was located at 26 cm (+0.5±0.05°C; +3.7±0.9°C; +1.0±0.2°C, respectively) or at 35cm (+0.3±0.2°C;$F_{(1;58)}$ =23.02 +2.4±0.9°C; $F_{(1;58)}$ =32.7 +0.7±0.2°C; $F_{(1;58)}$ =40.7;respectively) (Table1).

When considering the thermal effects of PT, the mean value of the decrease of ΔP during phototherapy was larger at 26 cm (-1.4±0.2W) than at 35 cm (-0.7±0.3W; $p<0.0001$). The impact of changes in heat exchanges P (in percentage) due to phototherapy was expressed as a function of incubator air temperature (Ta, °C) with highly significant linear relationships as follows:

At 26cm $\Delta P(\%) = (3.73Ta - 92.11)$, $r^2 = 0.974$

At 35cm $\Delta P(\%) = (3.88Ta - 101.94)$, $r^2 = 0.863$

The optimal incubator air temperature are plotted against the postnatal days for newborns with different body mass in Figure 2 and Table 2. For a neonate weighing 1000g at 26cm, the optimal incubator air temperature decreased from 35.3°C on postnatal day one to 32.4°C on day 10, while at 35cm, these values decreased from 35.4°C to 32.3°C. When simulating a

SUBMITTED

birthweight of 1500 g at 26 cm the optimal air temperature decreased from 34.3°C to 31.4°C and from 34.4°C to 31.6°C at 35cm. Under phototherapy, to sustain an optimal environmental condition, it was necessary to decrease the incubator air temperature from 0.5°C to 1.2°C depending on the birthweight, postnatal age and the body surface area. The optimal temperature did not differ significantly between 26 and 35cm ($F_{(1;8)=}$5.032:p=0.0763). The differences never exceed 0.2°C for any of the postnatal days in any other condition.

3. DISCUSSION

The distribution of irradiance intensity was more homogeneous at 35 than at 26 cm but with a lower mean level of irradiance and a wider illuminated surface area. This was related to the change in the scattering angle of the light emitted by the LEDs when the emitting light source was furthest away. Considering the AAP 2011 guidelines with a minimum irradiance for effective phototherapy > 2.5mW.cm^{-2} and the manufacturer standard (NF EN 60601-2-50 with a Ebi_{min}/Ebi_{max} ratio > 40%) [46,51,131], none of the 2 situations met the 2 criteria. A distance of 26 cm fulfilled the efficacy criterion (mean irradiance = 2.38±0.7 mW.cm^{-2}) but not the dispersion one (Ebi_{min}/Ebi_{max} =24.9± 0.9%) whereas at 35cm the mean irradiance was 1.9±0.4 and the ratio 51.5±1.9%. In clinical practice, a compromise has to be found, often focusing on efficacy with a choice for a shorter distance between the source and the newborn infant [52].

When exposing the thermal manikin to the PT, a decrease in the energy necessary to maintain its surface temperature was measured reflecting a heat gain by radiation, convection and conduction while incubator air, radiant and roof temperatures increased. The calculated optimal incubator air temperature setting to ensure thermoneutrality and prevent heat stress should be decreased by 0.5-0.7°C on the first postnatal day to 0.9-1-2°C after 10 days of life independently on the newborn's birthweight. This indicates that LED phototherapy had an

SUBMITTED

impact on the heat exchanges by bringing an extra amount of heat. Aydemir et al.[133] recently pointed out that with extremely high irradiance levels (60–120 $\mu W.cm^{-2}.nm^{-1}$), LED phototherapy may also increase body temperature. They assumed that this increase was a function of irradiance rather than of the type of the light source. Their hypothesis is based on the fact that LED phototherapy with low irradiances did not cause significant hyperthermia similar to conventional phototherapy with blue fluorescent light [133]. This is also confirmed by the study of Pei Ling Ng et al. who reported that light energy can induce body overheating by radiation without changing the temperature of the surrounding air during clinical use [54].

When comparing the optimal air temperatures of the incubator regarding the effect of the distance, the differences between placing the emitting light source at 26 or at 35 cm were small (0.1 to 0.2°C) and lower than the accuracy of the electronic systems controlling the air temperature in the incubator. Nevertheless, it clearly appears that these differences would be too small to induce a thermal challenge [29,105] which mainly occurs for body temperature over 40°C but the clinical practices can be improved to maintain a thermal neutral environment for which the newborn's weight growth and the chances of survival are optimal [29,56,59].

Thus, for the physician in clinical practice, the risk associated to the increase in air temperature is very small compared to the benefit in increased irradiance and PT efficacy when deciding to use a shorter distance such as 26cm [46,134].

In this study, the correction due to phototherapy only used measurements from dry heat exchanges measured by a non-living model. These results should be conforted by clinical trials. However, using a thermal manikin does not question ethics and allows to assess small differences in heat exchanges with the environment which can be masked by the large interindividual variability observed in human experiments.

SUBMITTED

4 CONCLUSION

For preterm neonates weighting 1000 and 1500g exposed to phototherapy, the incubator air temperature ensuring optimal thermal conditions should be decreased by 0.9 to 1.2°C between the first 10 days of life. The distance (26 *vs* 35cm) between the emitting light source and the infant does not strongly modify these optimal thermal conditions. However, at 26cm irradiance level was in agreement with guidelines (mean irradiance > 2.5w.cm^{-2}, but with a ratio Ebi_{min}/EBi_{max}, slightly lower than the manufacturers recommendations). This value of this ratio is not found at 35cm. Under phototherapy, if the bilirubin continues to increase, it may be recommended to reduce the distance between the emitting light source and the newborn which improves the irradiance while maintaining thermal neutral environment.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the European Regional Development Fund (ERDF, grant PI0012894) for the award of a PhD fellowship to FCY, Médipréma SAS for lending the medical devices, and David Fraser (Biotech Communication SARL, Ploudalmezeau, France) for copy-editing assistance.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FCY acquired data, performed statistical analyses, and drafted the manuscript; SD acquired data, processed data, reviewed the manuscript; JPL reviewed the manuscript; PT co-designed the study protocol, reviewed the literature, performed statistical analyses, and corrected the manuscript; ED designed the study protocol, reviewed the literature, performed statistical analyses, and corrected the manuscript.

SUBMITTED

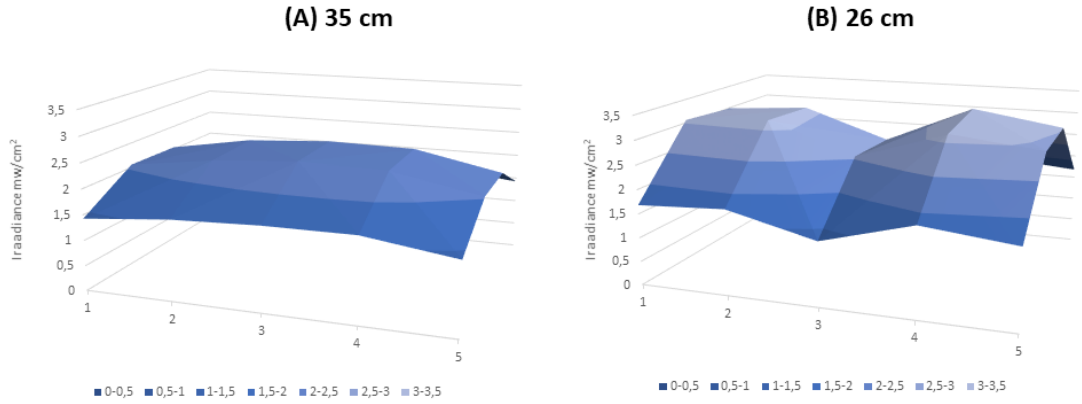


Figure1: Distribution of irradiance (mW/cm²) measured in the Inotherm incubator when the phototherapy device is located at 35 cm (A) or at 26 cm (B) above the mattress**.**

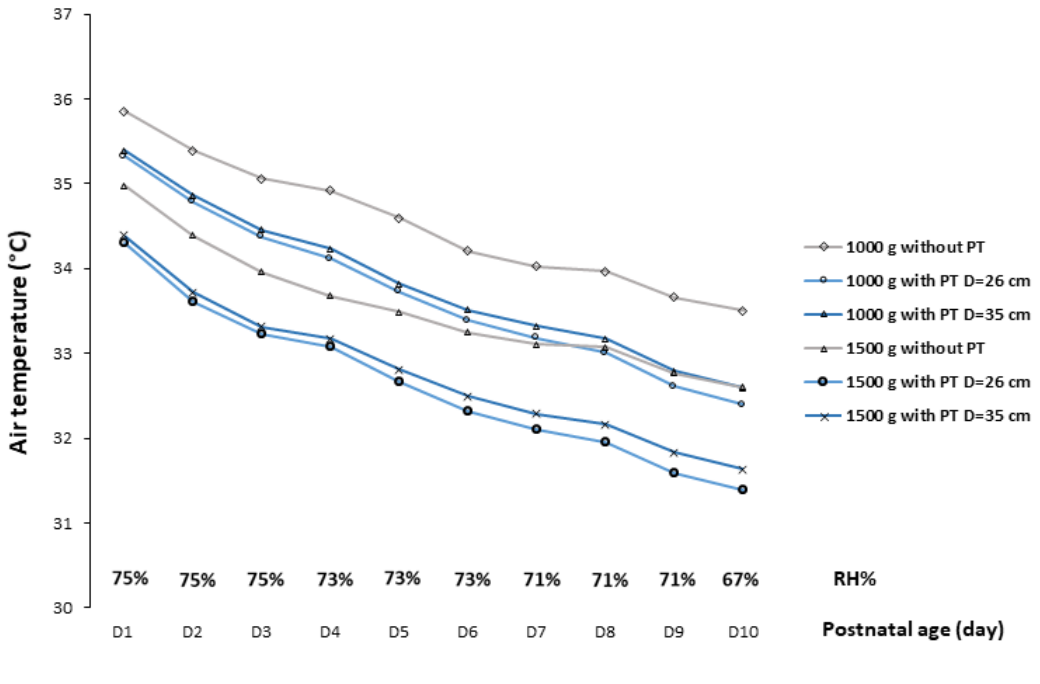


Figure2: The incubator air temperature with and without correction for phototherapy treatment according to the newborn's postnatal age (D, days) and birthweight (g). RH is the relative humidity inside the incubator (%)

Table 1: Incubator air temperature (T_a, °C), radiation temperature (T_r, °C) and roof temperatures (T_{ROOF}, °C). Before PT session (Baseline) and during phototherapy are also indicated for each parameter when the device is located at 26 and 35 cm. Results of statistical analysis (F-values) carried out between the baseline and during PT for each distance are indicated. All comparisons are highly significant. The mean value of the Baseline and during PT represented the mean value of the six different levels of air temperature.

	26cm		35 cm	
	Baseline	During PT	Basline	During PT
T_a	31.5±1.0	32.0±1.0***	31.6±0.9	31.9±0.9***
T_r	30.4±0.9	31.4±0.9***	30.7±0.6	31.4±0.5***
T_{ROOF}	28.4±0.8	32.1±6.5***	28.1±0.6	30.5±0***

*** p<0.0001 Baseline vs During PT

SUBMITTED

Table 2: Optimal incubator air temperature (°C) with and without phototherapy (PT), Δ calculated using Pretherm® software in the 10days of life (D1-10, days), birthweight (g) and the distance between the emitting source of the PT device and the newborn (cm). Δ was calculated as : without PT- with PT (°C)

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
1000 g, without PT	35.9	35.4	35.1	34.9	34.6	34.2	34.0	34.0	33.7	33.5
1000 g, with PT, 26cm	35.3	34.8	34.4	34.1	33.7	33.4	33.2	33.0	32.6	32.4
Δ, 26cm	-0.6	-0.6	-0.7	-0.8	-0.9	-0.8	-0.8	-1.0	-1.1	-1.1
1000 g, with PT, 35cm	35.4	34.9	34.5	34.2	33.8	33.5	33.3	33.2	32.8	32.6
Δ, 35cm	-0.5	-0.5	-0.7	-0.7	-0.8	-0.7	-0.7	-0.8	-0.9	-0.9
1500 g, without PT	35.0	34.4	34.0	33.7	33.5	33.3	33.1	33.1	32.8	32.6
1500 g, with PT, 26cm	34.3	33.6	33.2	33.1	32.7	32.3	32.1	32.0	31.6	31.4
Δ, 26cm	-0.7	-0.8	-0.8	-0.6	-0.8	-1.0	-1.0	-1.1	-1.2	-1.2
1500 g, with PT, 35cm	34.4	33.7	33.3	33.2	32.8	32.5	32.3	32.2	31.8	31.6
Δ, 35cm	-0.6	-0.7	-0.7	-0.5	-0.7	-0.8	-0.8	-0.9	-1.0	-1.0

SUBMITTED

REFERENCES

[1] M.J. Maisels, The clinical approach to the jaundiced newborn. In: Maisells MJ, Watchko JF, eds. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics., Harwood Acad. Publ. (2000) 139–68.

[2] V.K. Bhutani, the Committee on Fetus and Newborn, Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation, Pediatrics. 128 (2011) e1046–e1052. https://doi.org/10.1542/peds.2011-1494.

[3] C.C. Arnold, J.E. Tyson, C. Pedroza, W.F. Carlo, D.K. Stevenson, R.J. Wong, A. Dempsey, A. Khan, R. Fonseca, M. Wyckoff, A. Moreira, R. Lasky, Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants A Randomized Clinical Trial, JAMA Pediatr. (2020). https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0559.

[4] NICE, Jaundice in newborn babies under 28 days, Natl. Institue Health Care Excell. (2016) 25.

[5] F. Ebbesen, P.H. Madsen, P.K. Vandborg, L.H. Jakobsen, T. Trydal, H.J. Vreman, Bilirubin isomer distribution in jaundiced neonates during phototherapy with LED light centered at 497 nm (turquoise) vs. 459 nm (blue), Pediatr. Res. 80 (2016) 511–515. https://doi.org/10.1038/pr.2016.115.

[6] K. Mreihil, P. Madsen, B. Nakstad, J.Š. Benth, F. Ebbesen, T.W.R. Hansen, Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes, Pediatr. Res. 78 (2015) 56–62. https://doi.org/10.1038/pr.2015.61.

[7] Subcommittee on Hyperbilirubinemia, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation, Pediatrics. 114 (2004) 297–316. https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297.

[8] V.K. Bhutani, L.H. Johnson, R. Keren, Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week, Pediatr. Clin. North Am. 51 (2004) 843–861. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2004.03.011.

[9] P.K. Vandborg, B.M. Hansen, G. Greisen, F. Ebbesen, Dose-Response Relationship of Phototherapy for Hyperbilirubinemia, Pediatrics. 130 (2012) e352–e357. https://doi.org/10.1542/peds.2011-3235.

[10] M.J. Maisels, J.F. Watchko, V.K. Bhutani, D.K. Stevenson, An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation, J. Perinatol. 32 (2012) 660–664. https://doi.org/10.1038/jp.2012.71.

[11] D.J. Grünhagen, M.G.J. De Boer, A.J. De Beaufort, F.J. Walther, Transepidermal Water Loss During Halogen Spotlight Phototherapy in Preterm Infants, Pediatr. Res. 51 (2002) 402–405. https://doi.org/10.1203/00006450-200203000-00022.

[12] M. Pezzati, F. Fusi, C. Dani, D. Piva, G. Bertini, F.F. Rubaltelli, Changes in Skin Temperature of Hyperbilirubinemic Newborns Under Phototherapy: Conventional Versus

SUBMITTED

Fiberoptic Device, Am. J. Perinatol. 19 (2002) 439–444. https://doi.org/10.1055/s-2002-36839.

[13] C. Dani, E. Martelli, M.F. Reali, G. Bertini, G. Panin, F. Rubaltelli, Fiberoptic and conventional phototherapy effects on the skin of premature infants, J. Pediatr. 138 (2001) 438–440. https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111329.

[14] S. Kjartansson, K. Hammarlund, G. Sedin, Insensible water loss from the skin during phototherapy in term and preterm infants, Acta Paediatr. 81 (1992) 764–768. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1992.tb12099.x.

[15] S. Delanaud, F. Chahin Yassin, E. Durand, P. Tourneux, J.-P. Libert, Can Mathematical Models of Body Heat Exchanges Accurately Predict Thermal Stress in Premature Neonates?, Appl. Sci. 9 (2019) 1541. https://doi.org/10.3390/app9081541.

[16] E.B. Elabbassi, K. Chardon, V. Bach, F. Telliez, S. Delanaud, J.-P. Libert, Head insulation and heat loss in naked and clothed newborns using a thermal mannequin, Med. Phys. 29 (2002) 1090–1096. https://doi.org/10.1118/1.1481518.

[17] E.B. Elabbassi, K. Belghazi, S. Delanaud, J.-P. Libert, Dry heat loss in incubator: comparison of two premature newborn sized manikins, Eur. J. Appl. Physiol. 92 (2004) 679–682. https://doi.org/10.1007/s00421-004-1130-5.

[18] T.W.R. Hansen, M.J. Maisels, F. Ebbesen, H.J. Vreman, D.K. Stevenson, R.J. Wong, V.K. Bhutani, Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions, J. Perinatol. (2019). https://doi.org/10.1038/s41372-019-0439-1.

[19] C. Degorre, P. Décima, L. Dégrugilliers, L. Ghyselen, V. Bach, J. Libert, P. Tourneux, A mean body temperature of 37°C for incubated preterm infants is associated with lower energy costs in the first 11 days of life, Acta Paediatr. 104 (2015) 581–588. https://doi.org/10.1111/apa.12965.

[20] C. Deguines, L. Dégrugilliers, L. Ghyselen, K. Chardon, V. Bach, P. Tourneux, Impact of nursing care on temperature environment in preterm newborns nursed in closed convective incubators, Acta Paediatr. 102 (2013) e96–e101. https://doi.org/10.1111/apa.12109.

[21] P. Décima, L. Dégrugilliers, S. Delanaud, E. Stéphan-Blanchard, J.-L. Vanhée, J.-P. Libert, Conception d'un logiciel de calcul de la thermoneutralité dans les incubateurs fermés pour nouveau-nés prématurés (projet Pretherm®), IRBM. 33 (2012) 48–54. https://doi.org/10.1016/j.irbm.2012.01.014.

[22] P. Tourneux, E. Durand, A. Pelletier, L. Ghyselen, V. Bach, J.-P. Libert, Use of a Polyethylene Bag to Reduce Perioperative Regional and Whole-Body Heat Losses in Low-Birth-Weight Neonates, BioMed Res. Int. 2017 (2017) 1–6. https://doi.org/10.1155/2017/8243184.

[23] S. Delanaud, P. Decima, A. Pelletier, J.-P. Libert, E. Durand, E. Stephan-Blanchard, V. Bach, P. Tourneux, Thermal management in closed incubators: New software for assessing the impact of humidity on the optimal incubator air temperature, Med. Eng. Phys. 46 (2017) 89–95.

SUBMITTED

[24] O.K. Helder, P.G.H. Mulder, J.B. Van Goudoever, Computer-Generated Versus Nurse-Determined Strategy for Incubator Humidity and Time to Regain Birthweight, J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 37 (2008) 255–261. https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2008.00237.x.

[25] N. Museux, V. Cardot, V. Bach, S. Delanaud, L. Degrugilliers, B. Agourram, E.B. Elabbassi, J.-P. Libert, A reproducible means of assessing the metabolic heat status of preterm neonates, Med. Phys. 35 (2008) 89–100. https://doi.org/10.1118/1.2815966.

[26] D.E. van Imhoff, C.V. Hulzebos, M. van der Heide, V.W. van den Belt, H.J. Vreman, P.H. Dijk, the BARTrial Study Group, High variability and low irradiance of phototherapy devices in Dutch NICUs, Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed. 98 (2013) F112–F116. https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301486.

[27] O. Aydemir, E. Soysaldı, Y. Kale, S. Kavurt, A.Y. Bas, N. Demirel, Body Temperature Changes of Newborns Under Fluorescent Versus LED Phototherapy, Indian J. Pediatr. 81 (2014) 751–754. https://doi.org/10.1007/s12098-013-1209-2.

[28] P.L. Ng, T. Carlisle, M. Ly, S.A. Morris, Heating of Newborn Infants due to Blue Light-Emitting Diode Fibreoptic Phototherapy Pads, Neonatology. 112 (2017) 103–109. https://doi.org/10.1159/000464318.

[29] R. Erbani, L. Dégrugillies, A. Lahana, A. Glusko-Charlet, E. Haraux, E. Durand, P. Tourneux, Failing to meet relative humidity targets for incubated neonates causeshigher heat loss and metabolic costs in the first week of life, Acta Paediatr. 107 (2017) 1173–1183.

SUBMITTED

3. Discussion et conclusion

Les résultats ont montré que lors de l'exposition du mannequin thermique à la photothérapie, une diminution de l'énergie nécessaire pour maintenir sa température de surface est mesurée reflétant un gain de chaleur par rayonnement, convection et conduction tandis que les températures de l'air, de rayonnement et du toit de l'incubateur augmentaient. Ceci confirmait les résultats décrits précédemment. La photothérapie à LED a un impact sur les échanges thermiques en apportant une quantité supplémentaire de chaleur. Une étude d'Aydemir et al. (2014) a récemment souligné qu'avec des niveaux d'irradiance extrêmement élevés (60–120 $\mu W.cm^{-2}.nm^{-1}$), la photothérapie par LED pouvait également augmenter la température corporelle[133]. Ils ont supposé que cette augmentation était en fonction de l'irradiance plutôt que du type de source lumineuse. Leur hypothèse se basait sur le fait que la photothérapie à LED à faible irradiance n'a pas provoqué d'hyperthermie significative similaire à la photothérapie conventionnelle à la lumière fluorescente bleue[133]. Ceci est également confirmé par l'étude de Pei Ling Ng et al. [54] qui ont rapporté que l'énergie lumineuse pouvait induire une surchauffe corporelle par rayonnement sans modifier la température de l'air ambiant au cours d'une utilisation clinique.

La distribution de l'intensité de l'irradiance était plus homogène à 35 cm (rapport Ebi_{min}/Ebi_{max} = 51.5 ±1,9%) qu'à 26 cm (24,9 ± 0,9%) mais avec un niveau moyen d'irradiance plus faible (35cm :1,9 ± 0,4 *vs* 26cm : 2,38 ± 0,7 $mW.cm^{-2}$) et une surface éclairée plus large. Il est vraisemblable que ceci soit lié au changement de l'angle de diffusion de la lumière émise par les LED lorsque la source de lumière émettrice est la plus éloignée. Compte tenu d'une part des directives de l'Académie Américaine des Pédiatres publiées en 2011 où le rayonnement minimum pour une photothérapie efficace doit être supérieur à 2,5 mW.cm-² et d'autre part de la norme constructeur NF EN 60601-2-50 où le rapport Ebi_{min}/Ebi_{max} doit être supérieur à 40%, aucune des deux situations ne répondait simultanément à ces deux critères. En pratique clinique, un compromis doit donc être trouvé, souvent axé sur l'efficacité et la distance plus courte entre la source et le nouveau-né [124].

Lorsqu'on compare les températures optimales de l'air de l'incubateur en ce qui concerne l'effet de la distance (26 ou 35 cm), les différences thermiques relevées entre les 2 positionnements de la source émettrice étaient faibles (0,1 à 0,2°C) et

inférieures à la précision des systèmes électroniques contrôlant la température de l'air dans l'incubateur. Ainsi, pour le médecin en pratique clinique, le risque associé à l'augmentation de la température de l'air sous photothérapie est très faible par rapport au bénéfice d'une irradiance et d'une efficacité accrues lorsqu'il décide d'utiliser une distance plus courte telle que 26 cm[52,65,80,135] .

Cette étude présente des limitations car la correction due à la photothérapie ne concerne que les échanges de chaleur sèche mesurés par un modèle non vivant : ces résultats devraient donc être confortés par des essais cliniques. Cependant, l'intérêt de l'utilisation d'un mannequin thermique est d'éviter tout problème éthique lié à l'expérimentation clinique et de permettre l'évaluation de petites différences d'échanges thermiques avec l'environnement qui peuvent être masquées par la grande variabilité interindividuelle observée dans les expériences humaines.

En conclusion, il apparaît que la photothérapie induit une charge thermique qui peut se traduire par un échauffement de l'enfant sous photothérapie à LED. Néanmoins la surcharge thermique liée à un rapprochement de la source à l'enfant est pratiquement identique pour induire un stress thermique et à fortiori une hyperthermie qui survient principalement pour une température corporelle supérieure à 40°C. Cependant, les pratiques cliniques peuvent être améliorées pour maintenir un environnement thermiquement neutre en corrigeant la température de l'air de l'incubateur pour laquelle la croissance du poids du nouveau-né et les chances de survie sont optimales [51,80,128].

PARTIE 6 : IRRADIANCE ET VARIABILITE DES APPAREILS DE PHOTOTHERAPIE DANS LES UNITES NEONATALES DE SOINS INTENSIFS (10 VS 49 LED) : L'IMPACT SUR LE STRESS THERMIQUE ET L'EFFICACITE DU TRAITEMENT DE PHOTOTHERAPIE CHEZ LE NOUVEAU-NE

Partie 6 : Irradiance et variabilité des appareils de photothérapie dans les unités néonatales de soins intensifs (10 vs 49 LED) : l'impact sur le stress thermique et l'efficacité du traitement de photothérapie chez le nouveau-né

1. Introduction

Comme nous l'avons évoqué dans l'étude précédente, l'efficacité de la photothérapie évolue proportionnellement à l'importance de l'énergie lumineuse diffusée par la source émettrice pendant le traitement[47,51,125]. L'initiation et la durée de la photothérapie sont basées sur la concentration de bilirubine, sur l'âge postnatal et sur le niveau de risque de neurotoxicité [125,130]. Il n'existe pas de méthode standardisée pour la photothérapie et cette pratique varie considérablement d'une unité à l'autre, tout comme les types de lampes utilisées [51]. L'efficacité de la photothérapie évolue proportionnellement à l'importance de l'énergie lumineuse diffusée pendant le traitement [80,136]. Les barrières les plus importantes à une photothérapie efficace sont les ressources limitées avec des sources lumineuses insuffisantes, l'entretien inopérant et le manque de sensibilisation des professionnels de santé[52]. L'irradiance peut être améliorée en augmentant le nombre de LED, mais cela peut favoriser l'apparition d'une contrainte thermique en chauffant l'environnement thermique de l'incubateur[52,57,133,137].

Le travail présenté dans cette dernière partie a été réalisé pour évaluer les modifications des échanges thermiques entre l'enfant et son environnement afin de quantifier l'impact de ce traitement sur le stress thermique en relation avec le niveau d'éclairement.

Deux modèles d'appareil de photothérapie comprenant l'un 10 et l'autre 49 LED ont été testés. Comme dans les séries expérimentales précédentes, une correction a été évaluée à partir du mannequin et la température optimale de l'air de l'incubateur selon le type d'appareil ont été calculées selon le logiciel PRETHERM. Le protocole expérimental reste identique à celui des séries expérimentales précédentes.

L'incubateur INOTHERM; Médipréma SAS, Tauxigny, France et deux appareils de photothérapie situés à 35 cm du nouveau-né comme cela est recommandé par la norme ont été testés:

1- Lullaby; GE Healthcare®; Boston, USA équipé de10 LED dont l'irradiance variait entre 1,83 à 3,75 mW. Cm-²;
2- Leddybloo; Médipréma SAS, Tauxigny, France équipé de 49 LED dont l'irradiance était ≥ 4 mW .cm-².

Les mesures ont été faites pendant une période de référence et durant une exposition sous photothérapie d'une durée de 3 heures.

1. Article

Choosing a phototherapy device (10 *vs* 49 LED) in neonatology: efficacy of phototherapy *vs.* thermal stress

Fatima Chahin Yassin[1], Stéphane Delanaud[1], Estelle Durand,[1] Jean Pierre Libert[1], Pierre Tourneux,[1,2]

[1] PériTox Laboratory UMR-I 01, UFR de Médecine, Jules Verne University of Picardy, Amiens, France

[2] Pediatric Intensive Care Unit, Amiens University Medical Center, Amiens, France

DRAFT

Key words: jaundice; preterm, infant; irradiance; temperature; incubator

Abstract:

Neonatal phototherapy systems must take into consideration that the systems will produce sufficient radiation on the area to ensure maximum effect and maximum area-surface of exposure. During Phototherapy the air and mean radiant temperature increased for the Leddybloo (+1.2±0.5°C°C; +1.3±0.06, respectively) and with the Lullaby device (+0.5±0.06; +0.9±0.2°C; $p<0.0001$, respectively). The results pointed out that the device selected according to the number of LEDs does not induce a heat stress as long as the incubator air temperature is decreased by 0.5-0.7°C on the first postnatal day to 0.9-1-2°C after10 days of life. The differences between the two devices were very small and not statistically significant.

The irradiance levels of Leddybloo were greater than 2.0 $mW.cm^{-2}$ in 65% of the measures and in 45% for Lullaby. Irradiance levels below 2.0 $mW.cm^{-2}$ were found for 65% of the measures for the Leddybloo and for 45% for the Lullaby. For the Leddybloo, the mean Ebi mini/Ebi max was 40.7±1.1 % *vs* 51.5±1.9 % for the Lullaby.

The number of LEDs is not a cause of a difference of heat stress but that it has an important role on the rate of irradiance delivered on the exposed skin surface either with a homogeneous distribution of the irradiance which meets the standards.

DRAFT

Introduction

The initiation and duration of phototherapy is based on the concentration of bilirubin, on postnatal age and on the level of risk of neurotoxicity [46,50]. There is no standardized method for phototherapy and this practice varies considerably from one unit to another, as do the types of lamps used[51]. The effectiveness of phototherapy evolves in proportion to the importance of the light energy diffused during the treatment[80,136].The most significant barriers to effective phototherapy are limited resources with insufficient light sources, inoperative maintenance, and a lack of awareness among healthcare workers[52]. Irradiance can be improved by increasing the number of LEDs but this may promote the occurrence of a thermal stress in the newborn by heating the thermal environment in the incubator[52,57,133,137].

The present work was designed to quantify the changes of heat exchanges during LED phototherapy in relation with the irradiance level delivered by two models of phototherapy device including 10 *vs* 49 LEDs. The different heat exchanges were measured using a thermal manikin designed in the laboratory. A mathematical modeling of the various heat transfers was used to build curves for an optimal incubator air temperature to nurse preterm neonates during this treatment.

Methods

The experiments were performed in a climatic chamber, with a relative air humidity of 50%, a room air, and wall temperatures of 24.0°C corresponding to thermal conditions encountered in neonatal intensive care unit.

A closed, convective incubator was used (INOTHERM; Médipréma SAS, Tauxigny, France) operating in air temperature control mode. Two phototherapy devices located at 35cm from the newborn as recommended by standard [47] were tested:

DRAFT

- Lullaby; GE Healthcare®; Boston, USA with10 LEDs the irradiance of which ranged from 1.83 to 3.75 mW cm²;
- Leddybloo; Médipréma SAS, Tauxigny, France with 49 LEDs the irradiance of which was ≥4 mW/cm².

BabyBlue radiometer (Médipréma, 37310 Tauxigny, Tours, France) was used to measure the radiation emitted in blue light (460±10 nm). According to the standard NF EN 60601-2-50, irradiance was measured at 20 points distributed over a 340 x 240 mm grid surface. Those measurement points corresponded to the exposed anterior surface area of the model. The distance between the grid surface and the phototherapy device was 35cm. The light source was centered directly over the grid. Each of the 20 points was measured. Five trials were performed for each experimental condition in random orders. Results were reported as irradiance ± standard deviation (SD) (mW/cm^2). The ratios between the minimum value (Ebi mini) and the maximum value (Ebi max) of irradiance over the 20 points of the grid were calculated. Then, the ratio (Ebi mini /Ebi max) was calculated for each replicate and averaged.

A black-painted thermal mannequin with controlled local surface temperatures was used. It represents a preterm newborn with a whole body surface area of 0.150 m^2 and a simulated body mass of 1500g. The mannequin which takes into account the neonate anatomy has been extensively described and validated in details in several studies [108,121,122,132]. The electric heat power (P) supplied to the mannequin balances the dry heat losses by convection, radiation and conduction to the environment. The mean radiant temperature ($T_{r)}$ was calculated from a black- globe thermometer and the air incubator temperature (T_a) as recommended by Standard ISO7726 was

DRAFT

measured 10 cm above the center of the mattress, using a thermistor (10 kΩ at 25 °C, accuracy 0.1 °C; CTN Siemens®, Munich, Germany).

The manikin was placed in the supine position on a mattress inside the incubator. All the temperatures were recorded every 10 seconds while the heat power (P) supplied to keep constant the local surface temperatures of the manikin was scored every second. Before the PT session, at least 60 min elapsed before to starting the recordings to ensure that a steady state was reached.

All these parameters were averaged over 15 min prior the phototherapy session denoted as “baseline”. During the 180 min long phototherapy sessions ΔP, ΔT_a, and ΔTr were calculated as the difference between the baseline values and those recorded in the last 15 min of the PT session.

Six-incubator air temperature settings were used 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, and 31.5°C to calculate a linear regression, which characterizes the changes of the heat load due to phototherapy (P) as a function of incubator air temperature for each phototherapy device.

To assess repeatability, five measurements were performed for the six experimental conditions (i.e. 60 experimental runs).

Based on analytical calorimetry, the optimal incubator air temperature to maintain homeothermia [108,121,132] was calculated using PRETHERM®software for each postnatal day from day one to day 10, according to the relative humidity of the air inside the incubator, birth weight and postnatal age. [108,121,124,132] .

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with Statview software (version 5.0, SAS Institute Inc., Cary, NC). The data were quoted as the mean ± standard deviation (SD).

DRAFT

Results

240 hours of recording for the 60 experimental runs were performed. The mean values of temperatures and heat power supplied to the mannequin between the baseline and the phototherapy period are shown in Table 1 as a function of the incubator air temperature. When using PT ΔT_a and ΔTr were larger with the Leddybloo (+1.2±0.5°C°C and +1.3±0.06, respectively) than with the Lullaby device (+0.5±0.06 and +0.9±0.2°C; $p<0.0001$, respectively) (Table 1).

The changes in the heat load (%) due to phototherapy were as follows:

For the Leddybloo:

$\%\Delta P = 3.20\ Ta - 74.02\ R^2 = 0.9571$

And for the lullaby:

$\%\Delta P = 3.88\ Ta - 101.94\ \ R^2 = 0.8627$

Irradiance levels below 2.0 mW/cm^2 were found for 65% of the measures for the Leddybloo and for 45% for the Lullaby PT device ($p<0.001$) (Figure 1). For the Leddybloo device, the mean Ebi mini/Ebi max was 40.7±1.1 % , range: [40.8% - 41.1%] vs. 51.5±1.9 %, range: [48.2 54.5%] for the Lullaby.

Compared to baseline values, the values of T_{inc} should be decreased under phototherapy independently of the body mass (0.5°C on D1 to 1.2°C on D10) (Table 2). The differences between the two devices were very small and not statistically significant (0 to 0.2°C; p always > 0.8).

Discussion

Under phototherapy, the incubator air and radiant temperatures increased whereas the heat power supplied to the manikin decreased, reflecting heat gain by radiation,

DRAFT

convection and conduction. As a result, the calculated optimal incubator air temperature setting for ensuring thermoneutrality and preventing heat stress should be decreased by 0.5-0.7°C on the first postnatal day to 0.9-1.2°C after 10 days of life. The differences between PT devices increased with incubator air temperature but remained negligible (≤0.3°C), with no physiological relevance as it cannot result in a clinical heat stress in the preterm infant[105] (dégorre 2013).

The footprints of the Lullaby and Leddybloo decreased from the center of the light to the periphery. We demonstrated that PT used in clinical practice does not always deliver intensive PT, as measured by the irradiance level (Figure 1). Both devices tested in this study did not reach the irradiance > 2.5 mW/cm^2 at 35 cm from the preterm infant as described in the 2004 AAP Guideline[47,130] . The irradiance levels of Leddybloo was >2.0 mW/cm^2 in 65% vs 45% for Lullaby. The two PT devices have a homogeneous distribution of irradiance but with higher homogeneity for Lullaby vs Leddybloo (51.5% *vs* 40.7%). However, Leddybloo which is composed of a higher number of LED diffuses a higher level of irradiance according to the Guidelines (>2.5 mW/cm^2). The Leddybloo device had a slightly higher impact on the temperature of the radiation and the air. As a result, the power of the manikin decreased, but did not result in significant lower optimal air temperature.

There are limitations to this study as we used only one radiometers, whereas measurements under lights with a very concentrated emission spectrum (*e.g.* blue light-emitting diode) can result in different results since the response spectra of radiometers vary from one manufacturer to another [47].

Purchasers of neonatal phototherapy systems need to take into account the irradiance according to local use of the PT device to ensure that the phototherapy is effective.

DRAFT

Conclusion

In order to minimize the duration of treatment, neonatal phototherapy systems must take into consideration that the systems will produce sufficient radiation on the area to ensure maximum effect and maximum area-surface of exposure at a specific distance used in the unit. The present study has implications for nursing practice since the results have shown that the PT device selected according to the number of LEDs is not a cause of heat stress but that it has an important role on the rate of irradiance delivered on the exposed skin surface either with a homogeneous distribution of the irradiance which meets the standards.

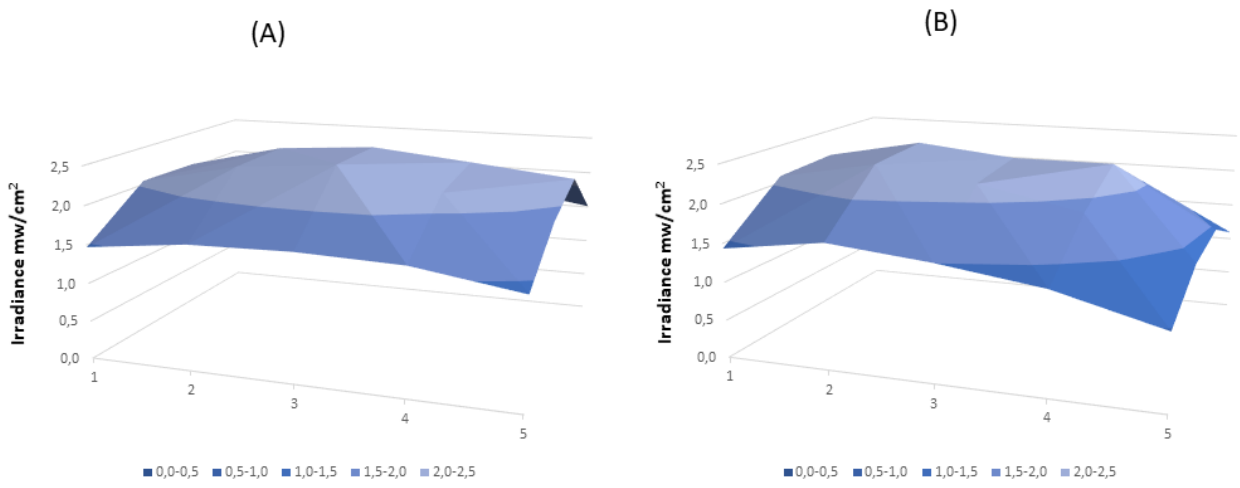


Figure 1: Distribution of irradiance (mW/cm²) measured in the INOTHERM incubator when the phototherapy device is located at 35cm above the mattress surface as recommended by the manufacturer With Lullaby PT device.10 LED (Figure 1 (A)) vs Ledybloo 49 LED (Figure 1 (B)).

Table 1: Temperatures of the air inside the incubator (T_a, °C), the mean of radiant (T_r, °C) and the roof of the incubator (T_{ROOF}, °C); and the power supplied to the mannequin (P, W) over time during phototherapy treatment (T0 = beginning; T= time in min) for each devices Lullaby; GE Healthcare®; Boston, USA used included10 LEDs *vs* Leddybloo; Médipréma SAS, Tauxigny, France had 49 LEDs. The mean value of the Baseline and during PT represented the mean value of the six different levels of air temperature.

	Baseline		**T_{30}**		**T_{60}**		**T_{90}**		**T_{120}**		**T_{150}**		**T_{180}**	
	Lullaby	**Ledybloo**	**Lullaby**	**Ledybloo**	**Lullaby**	**Ledybloo**	**Lullaby**	**Ledybloo**	**Lullaby**	**Ledybloo**	**Lullaby**	**Ledybloo**	**Lullaby**	**Ledybloo**
T_a (°C)	31.6±0.9	31.2±1.0	32.1±0.8	32.3±0.8	32.1±0.8	32.4±0.8	32.1±0.8	32.4±0.8	32.1±0.8	32.4±0.8	32.1±0.8	32.4±0.8	32.1±0.9	32.4±0.8
T_r (°C)	30.7±0.6	30.8±0.4	31.4±0.5***	31.8±0.5	31.5±0.5***	32.0±0.4	31.6±0.5***	32.1±0.4	31.6±0.5***	32.1±0.4	31.6±0.4***	32.1±0.4	31.6±0.4***	32.1±0.4
P (W)	5.3±0.8	5.4±0.7	4.6±0.6*	4.3±0.7	4.6±0.6 **	4.1±0.6	4.6±0.6***	3.9±0.6	4.6±0.6***	3.9±0.6	4.6±0.6***	3.9±0.6	4.6±0.6***	3.9±0.6

*p<0.05;** p<0.01*** p< 0.001 compared between Lullaby and Leddybloo

DRAFT

Table 2: Temperatures for the air inside the incubator (°C) with and without PT, calculated using Pretherm® software according to the newborn's postnatal age (D, days), birthweight (g) and the different model of (Lullaby *vs* Leddybloo) the PT device and the newborn infant (cm).

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
500 g, without PT	36.2	35.9	35.6	35.6	35.4	35.1	35.0	35.0	34.6	34.5
500 g, with PT, Lullaby	35.8	35.3	35.1	35.0	35.0	34.5	34.2	34.1	33.7	33.6
500 g, with PT, Leddybloo	35.7	35.3	35.0	34.9	34.6	34.3	34.1	34.1	33.8	33.7
1000 g, without PT	35.9	35.4	35.1	34.9	34.6	34.2	34.0	34.0	33.7	33.5
1000 g, with PT,Lullaby	35.4	34.9	34.5	34.2	33.8	33.5	33.3	33.2	32.8	32.6
1000 g, with PT, Leddybloo	35.4	34.8	34.4	34.1	33.8	33.5	33.2	33.0	32.6	32.4
1500 g, without PT	35.0	34.4	34.0	33.7	33.5	33.3	33.1	33.1	32.8	32.6
1500 g, with PT,Lullaby	34.4	33.7	33.3	33.2	32.8	32.5	32.3	32.2	31.8	31.6
1500 g, with PT,Leddybloo	34.3	33.6	33.2	33.1	32.7	32.3	32.1	31.9	31.6	31.4

DRAFT

REFERENCES

[1] M.J. Maisels, The clinical approach to the jaundiced newborn. In: Maisells MJ, Watchko JF, eds. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics., Harwood Acad. Publ. (2000) 139–68.

[2] V.K. Bhutani, the Committee on Fetus and Newborn, Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation, Pediatrics. 128 (2011) e1046–e1052. https://doi.org/10.1542/peds.2011-1494.

[3] C.C. Arnold, J.E. Tyson, C. Pedroza, W.F. Carlo, D.K. Stevenson, R.J. Wong, A. Dempsey, A. Khan, R. Fonseca, M. Wyckoff, A. Moreira, R. Lasky, Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants A Randomized Clinical Trial, JAMA Pediatr. (2020). https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0559.

[4] NICE, Jaundice in newborn babies under 28 days, Natl. Institue Health Care Excell. (2016) 25.

[5] F. Ebbesen, P.H. Madsen, P.K. Vandborg, L.H. Jakobsen, T. Trydal, H.J. Vreman, Bilirubin isomer distribution in jaundiced neonates during phototherapy with LED light centered at 497 nm (turquoise) vs. 459 nm (blue), Pediatr. Res. 80 (2016) 511–515. https://doi.org/10.1038/pr.2016.115.

[6] K. Mreihil, P. Madsen, B. Nakstad, J.Š. Benth, F. Ebbesen, T.W.R. Hansen, Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes, Pediatr. Res. 78 (2015) 56–62. https://doi.org/10.1038/pr.2015.61.

[7] Subcommittee on Hyperbilirubinemia, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation, Pediatrics. 114 (2004) 297–316. https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297.

[8] V.K. Bhutani, L.H. Johnson, R. Keren, Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week, Pediatr. Clin. North Am. 51 (2004) 843–861. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2004.03.011.

[9] P.K. Vandborg, B.M. Hansen, G. Greisen, F. Ebbesen, Dose-Response Relationship of Phototherapy for Hyperbilirubinemia, Pediatrics. 130 (2012) e352–e357. https://doi.org/10.1542/peds.2011-3235.

[10] M.J. Maisels, J.F. Watchko, V.K. Bhutani, D.K. Stevenson, An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation, J. Perinatol. 32 (2012) 660–664. https://doi.org/10.1038/jp.2012.71.

[11] D.J. Grünhagen, M.G.J. De Boer, A.J. De Beaufort, F.J. Walther, Transepidermal Water Loss During Halogen Spotlight Phototherapy in Preterm Infants, Pediatr. Res. 51 (2002) 402–405. https://doi.org/10.1203/00006450-200203000-00022.

[12] M. Pezzati, F. Fusi, C. Dani, D. Piva, G. Bertini, F.F. Rubaltelli, Changes in Skin Temperature of Hyperbilirubinemic Newborns Under Phototherapy: Conventional Versus

DRAFT

Fiberoptic Device, Am. J. Perinatol. 19 (2002) 439–444. https://doi.org/10.1055/s-2002-36839.

[13] C. Dani, E. Martelli, M.F. Reali, G. Bertini, G. Panin, F. Rubaltelli, Fiberoptic and conventional phototherapy effects on the skin of premature infants, J. Pediatr. 138 (2001) 438–440. https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111329.

[14] S. Kjartansson, K. Hammarlund, G. Sedin, Insensible water loss from the skin during phototherapy in term and preterm infants, Acta Paediatr. 81 (1992) 764–768. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1992.tb12099.x.

[15] S. Delanaud, F. Chahin Yassin, E. Durand, P. Tourneux, J.-P. Libert, Can Mathematical Models of Body Heat Exchanges Accurately Predict Thermal Stress in Premature Neonates?, Appl. Sci. 9 (2019) 1541. https://doi.org/10.3390/app9081541.

[16] E.B. Elabbassi, K. Chardon, V. Bach, F. Telliez, S. Delanaud, J.-P. Libert, Head insulation and heat loss in naked and clothed newborns using a thermal mannequin, Med. Phys. 29 (2002) 1090–1096. https://doi.org/10.1118/1.1481518.

[17] E.B. Elabbassi, K. Belghazi, S. Delanaud, J.-P. Libert, Dry heat loss in incubator: comparison of two premature newborn sized manikins, Eur. J. Appl. Physiol. 92 (2004) 679–682. https://doi.org/10.1007/s00421-004-1130-5.

[18] T.W.R. Hansen, M.J. Maisels, F. Ebbesen, H.J. Vreman, D.K. Stevenson, R.J. Wong, V.K. Bhutani, Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions, J. Perinatol. (2019). https://doi.org/10.1038/s41372-019-0439-1.

[19] C. Degorre, P. Décima, L. Dégrugilliers, L. Ghyselen, V. Bach, J. Libert, P. Tourneux, A mean body temperature of 37°C for incubated preterm infants is associated with lower energy costs in the first 11 days of life, Acta Paediatr. 104 (2015) 581–588. https://doi.org/10.1111/apa.12965.

[20] C. Deguines, L. Dégrugilliers, L. Ghyselen, K. Chardon, V. Bach, P. Tourneux, Impact of nursing care on temperature environment in preterm newborns nursed in closed convective incubators, Acta Paediatr. 102 (2013) e96–e101. https://doi.org/10.1111/apa.12109.

[21] P. Décima, L. Dégrugilliers, S. Delanaud, E. Stéphan-Blanchard, J.-L. Vanhée, J.-P. Libert, Conception d'un logiciel de calcul de la thermoneutralité dans les incubateurs fermés pour nouveau-nés prématurés (projet Pretherm®), IRBM. 33 (2012) 48–54. https://doi.org/10.1016/j.irbm.2012.01.014.

[22] P. Tourneux, E. Durand, A. Pelletier, L. Ghyselen, V. Bach, J.-P. Libert, Use of a Polyethylene Bag to Reduce Perioperative Regional and Whole-Body Heat Losses in Low-Birth-Weight Neonates, BioMed Res. Int. 2017 (2017) 1–6. https://doi.org/10.1155/2017/8243184.

[23] S. Delanaud, P. Decima, A. Pelletier, J.-P. Libert, E. Durand, E. Stephan-Blanchard, V. Bach, P. Tourneux, Thermal management in closed incubators: New software for assessing the impact of humidity on the optimal incubator air temperature, Med. Eng. Phys. 46 (2017) 89–95.

DRAFT

[24] O.K. Helder, P.G.H. Mulder, J.B. Van Goudoever, Computer-Generated Versus Nurse-Determined Strategy for Incubator Humidity and Time to Regain Birthweight, J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 37 (2008) 255–261. https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2008.00237.x.

[25] N. Museux, V. Cardot, V. Bach, S. Delanaud, L. Degrugilliers, B. Agourram, E.B. Elabbassi, J.-P. Libert, A reproducible means of assessing the metabolic heat status of preterm neonates, Med. Phys. 35 (2008) 89–100. https://doi.org/10.1118/1.2815966.

[26] D.E. van Imhoff, C.V. Hulzebos, M. van der Heide, V.W. van den Belt, H.J. Vreman, P.H. Dijk, the BARTrial Study Group, High variability and low irradiance of phototherapy devices in Dutch NICUs, Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed. 98 (2013) F112–F116. https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301486.

[27] O. Aydemir, E. Soysaldı, Y. Kale, S. Kavurt, A.Y. Bas, N. Demirel, Body Temperature Changes of Newborns Under Fluorescent Versus LED Phototherapy, Indian J. Pediatr. 81 (2014) 751–754. https://doi.org/10.1007/s12098-013-1209-2.

[28] P.L. Ng, T. Carlisle, M. Ly, S.A. Morris, Heating of Newborn Infants due to Blue Light-Emitting Diode Fibreoptic Phototherapy Pads, Neonatology. 112 (2017) 103–109. https://doi.org/10.1159/000464318.

[29] R. Erbani, L. Dégrugillies, A. Lahana, A. Glusko-Charlet, E. Haraux, E. Durand, P. Tourneux, Failing to meet relative humidity targets for incubated neonates causeshigher heat loss and metabolic costs in the first week of life, Acta Paediatr. 107 (2017) 1173–1183.

DRAFT

DRAFT

3. Discussion et Conclusion

La température de l'air et la température de rayonnement de l'incubateur ont augmenté sous photothérapie tandis que la puissance thermique fournie au mannequin a diminué, traduisant un gain de chaleur par rayonnement, convection et conduction. La différence de la température de l'air de l'incubateur ainsi que de la température de rayonnement comparée à la période de référence (respectivement ΔT_a et ΔTr) étaient plus grandes avec le modèle Leddybloo (+1,2±0,5 et +1,3±0,06°C) qu'avec le modèle Lullaby (+0,5±0,06 et +0,9±0,2°C; $p<0.0001$). Ce résultat confirme les résultats présentés auparavant montrant que le traitement par photothérapie induit une contrainte thermique. Par conséquent, la température optimale de l'air de l'incubateur calculée pour assurer la thermoneutralité et prévenir le stress thermique doit être réduite de 0,5-0,7°C à 0,9-1-2°C entre le premier et le dixième jour de vie. Les différences liées à la comparaison entre les dispositifs de photothérapie s'accroissent avec la température de l'air de l'incubateur mais restent toujours inférieures à 0,2°C dans toutes les situations simulées, ne permettant pas de les considérer comme des causes d'hyperthermie.

Contrairement au Lullaby, le Leddybloo présente une chute de l'irradiance sur la surface périphérique (entre 1,0 et 1,5 $mW.cm^{-2}$). Au centre de la surface d'éclairement, l'irradiancedu faisceau lumineux est comprise entre 2,0 and 2,5 $mW.cm^{-2}$. Une plus grande surface d'éclairement est observée avec le Lullaby. Le rapport Ebi_{min}/Ebi_{max} traduit l'homogénéité de l'irradiance : il présente une valeur moyenne de 40,7%±1,1% en Leddybloo et de 51,5%±1,9% en Lullaby. Des niveaux d'irradiance supérieur à la valeur seuil de 2 $mW.cm^{-2}$ sont observés dans 65% des cas pour le Leddybloo et seulement dans 45% des cas pour le Lullaby.

Les résultats ont montré que les niveaux d'irradiance du Lullaby et du Leddybloo ont augmenté du centre de la lumière vers la périphérie. Nous avons montré que les dispositifs médicaux utilisés en pratique clinique ne fournissent pas toujours un traitement de photothérapie intensif correspondant à un niveau d'irradiance supérieur à $5mW.cm^{-2}$. Les systèmes testés n'ont pas atteint la valeur d'irradiance de référence de 2,5 $mW.cm^{-2}$ qui devrait être mesurée au centre du faisceau lumineux. Ils émettent également une irradiance efficace totale inférieure à cette valeur de référence, ce qui implique une réduction de leur efficacité clinique. Le modèle Leddybloo composé de 49 LED a un impact plus important respectivement sur la

température du rayonnement, la température de l'air de l'incubateur et sur la puissance du mannequin que le Lullaby. Cependant les niveaux d'irradiance du modèle Leddybloo étaient supérieurs à 2 $mW.cm^{-2}$ dans 65%, contre 45% des cas pour le modèle Lullaby. L'appareil Leddybloo qui est composé d'un plus grand nombre de LED diffuse un niveau d'irradiance plus homogène qui respecte la norme. Cette étude montre également que les comparaisons directes peuvent montrer des différences significatives de l'irradiance efficace centrale et totale sur la surface du nouveau-né entre des systèmes disponibles dans le commerce.

Cette dernière étude à des implications sur le plan clinique en montrant que le choix d'un dispositif possédant 10 ou 49 LED ne repose pas sur l'impact thermique puisque le risque de stress thermique n'est pas différent lors de leur utilisation Par contre, ce choix doit se porter sur le niveau d'irradiance et d'homogénéité afin de garantir une efficacité maximale du traitement pouvant permettre une diminution du temps d'exposition.

DISCUSSION GENERALE : EFFICACITE DE LA PHOTOTHERAPIE PAR LED, PERFORMANCES ET LIMITES

Discussion générale : Efficacité de la photothérapie par LED, performances et limites

Au cours de la première semaine de vie, près de 60% des nouveau-nés à terme et 80% des nouveau-nés prématurés présentent un ictère néonatal[42,73]. À des concentrations élevées, la bilirubine peut traverser la barrière hémato-encéphalique et exercer des effets toxiques sur les tissus cérébraux[138]

La photothérapie est le traitement le plus utilisé pour traiter et prévenir l'hyperbilirubinémie sévère[47]. En particulier, les parties bleues et vertes du spectre lumineux (longueurs d'onde autour de 460–490 nm) sont mieux absorbées par l'organisme. La lumière blanche à large spectre n'agit que partiellement sur les molécules de bilirubine, contrairement à la lumière bleue-verte. Plusieurs sources de lumière conventionnelles sont disponibles pour la photothérapie et, en raison de leur spectre lumineux, le bleu fluorescent (également connu sous le nom de ``bleu spécial'') et les dispositifs à diodes électroluminescentes (LED) bleues-vertes ont été recommandés par l'American Academy of Pediatric (AAP) en tant que source de lumière la plus efficace pour réduire la bilirubine sérique totale.

L'efficacité de la photothérapie est déterminée par l'irradiance reçue par le nouveau-né. Elle dépend non seulement de la puissance de la source lumineuse, mais également de la distance entre celle-ci et le nouveau-né, de la longueur d'onde, de la surface cutanée exposée, et de la durée d'exposition[136]. Il existe une relation directe entre l'irradiance et le taux de chute de la bilirubine totale sérique pendant la photothérapie[51,81,125,139] . Plusieurs appareils utilisant des sources lumineuses de longueurs d'onde et d'irradiance différentes sont commercialisés parmi lesquels ceux utilisant les tubes fluorescents, halogènes, les LED, et enfin la fibre optique (sous forme de natte).

Sous photothérapie utilisant les systèmes classiques de lampes blanches halogènes, de tubes fluorescents ou de fibre optique, les températures corporelles de l'enfant, ainsi que la perte d'eau transcutanée augmentent[56–59,62,88,126]. Cet effet lié à la contrainte thermique environnementale n'est pas documenté pour les appareils de photothérapie à LED utilisés en pratique clinique courante chez le nouveau-né prématuré en incubateur.

Les essais randomisés réalisés sur ces derniers sont à haute intensité de lumière de spectre de longueur d'onde et rapportent une incidence faible et égale d'hypothermie ou d'hyperthermie[51,133] .

Devant cette controverse entre l'efficacité des LED et l'incidence thermique faible, ce travail de thèse avait pour but d'analyser l'impact de la photothérapie par LED sur la contrainte thermique en fonction de ses modalités d'utilisation qui ne sont actuellement pas clairement définies par rapport à l'irradiance cible > 2.5 $mW.cm^{-2}$ à atteindre. Pour atteindre cet objectif, les échanges de chaleur d'un mannequin simulant un nouveau-né prématuré et élevé dans un incubateur fermé ont été quantifiés avant et après photothérapie afin d'établir une correction liée aux modifications de ces échanges. Dans l'incubateur, il est possible de régler une température d'air optimale pour laquelle les fonctions vitales de l'enfant ainsi que sa croissance pondérale sont préservées. Lorsque l'enfant est exposé à la photothérapie, il faut calculer une température d'air optimale corrigée par une approche basée sur la calorimétrie analytique. Afin d'apporter une aide aux soins et de guider les cliniciens dans leur choix de traitement, les facteurs pouvant influencer l'irradiance ont également été étudiés.

Les modèles mathématiques constituent un moyen pratique d'évaluer divers scénarios de stress thermique et de formuler des recommandations. Cependant ils ne sont pas facilement utilisables dans l'environnement thermique complexe à l'intérieur d'un incubateur où l'environnement thermique n'est pas homogène. En effet, les équations mathématiques qui décrivent les échanges de chaleur corporelle ne peuvent pas être facilement appliquées à partir des lois physiques connues qui sont basées sur des déterminations empiriques de certains coefficients d'échanges établies chez l'adulte pour des milieux homogènes ce qui rend le risque d'erreur très important. Ces coefficients étant fonction de la forme des différents segments de l'enfant, l'utilisation d'un mannequin simulant les formes anatomiques d'un nouveau-né dont les températures de surface de chaque segment corporel sont fixées à des niveaux comparables à ceux des nouveaux nés élevés en incubateur permet de pallier à ce problème. Le mannequin thermique utilisé dans ce mémoire a permis d'établir une correction des échanges de chaleur dus à l'exposition à la photothérapie. C'est un outil fiable dont les mesures sont très reproductibles. Ainsi, lorsque nous effectuons des mesures répétées dans des conditions expérimentales rigoureusement identiques, les valeurs de puissance injectées dans le mannequin

varient de 0,1 W entre chaque mesure. De manière identique, la variabilité des mesures des paramètres physiques tels que les températures de l'air, des parois, du plafond, de rayonnement est très petite (la différence entre les mesures répétées ne dépasse 0,1 à 0,2°C). Cependant, certains facteurs constituent encore des facteurs d'incertitude qui peuvent influencer nos résultats. Nous ne pouvons actuellement pas prendre en compte l'effet de la photothérapie sur l'hydratation des couches cutanées et sur la mouillure de la peau qui conditionnent les pertes évaporatoires transcutanées. La possibilité d'une vasodilatation consécutive à l'exposition ne peut pas être considérée dans notre modèle.

Dans notre étude nous avons quantifié la diminution de l'énergie nécessaire au maintien de la température de surface du mannequin sous photothérapie. Cette diminution était consécutive à des augmentations de la température de l'air de l'incubateur et de la température de rayonnement des parois. Nous avons constaté que la température optimale de l'incubateur devait être diminuée de 0,5±0,02 à 1,25±0,07°C en fonction de l'âge postnatal et de la masse corporelle de naissance de l'enfant. La photothérapie induit donc une contrainte thermique capable d'augmenter la température corporelle moyenne. Un calcul basé sur le gain de chaleur sous traitement et la chaleur spécifique des tissus humains (C_p = 3,5 KJ. $Kg^{-1}°C^{-1}$) montre que l'augmentation horaire de la température corporelle moyenne pourrait atteindre 0,76 à 1,5 °C.h^{-1} entre le premier et le dixième jour de vie d'un enfant si la température de l'air de l'incubateur n'était pas réajustée.

Les facteurs de variation clinique, comme la distance à laquelle est placée la rampe de photothérapie influencent de façon notable les échanges thermiques et le modèle de correction proposé. Dans les situations cliniques pour lesquelles le taux de croissance de la bilirubine n'est pas maîtrisé, les recommandations cliniques sont de rapprocher la source de l'enfant pour augmenter l'irradiance en dépit des normes d'utilisations du constructeur qui ne prévoient pas forcément cet usage. Néanmoins nous n'avons pas observé de différence significative de la température d'air lié aux variations de distance à la source de photothérapie ; Il n'y a donc pas de différence de contrainte thermique liée à la distance. Sur les 2 appareils que nous avons évalués pour leur conformité aux recommandations cliniques et à la norme NF EN 60601-2-50, la distribution de l'irradiance est plus homogène à 35 qu'à 26 cm mais avec un niveau moyen plus faible, inférieur à 2,5 mW.cm^{-2} mais une surface éclairée plus large (rapport > 40%). Au contraire, à 26 cm le niveau d'irradiance reste

conforme aux recommandations de l'AAP (irradiance moyenne >2,5 $mW.cm^{-2}$), mais avec un rapport d'homogénéité inférieur aux valeurs normatives.

Sur le plan thermique, la température optimale doit être diminuée dans l'incubateur car il y a un gain de chaleur en situation de photothérapie ce qui confirme les résultats de la première étude mais la différence de contrainte thermique entre les deux distances est négligeable. Les calculs de température corporelle moyenne montrent qu'entre les deux types d'appareils, cette différence est comprise entre 0,4 et 0,8 $°C.h^{-1}$ au cours des dix premiers jours de vie. En se basant sur ce calcul et en l'absence de correction de la température de l'air au cours des 3 heures de traitement, nous pourrions avoir un risque de stress thermique avec une augmentation de température corporelle de : 1,2 à 2,4°C élevant la température corporelle à plus de 38,0°C lorsque l'appareil est placé à 26cm. Le choix d'une distance séparant l'appareil de l'enfant ne repose pas sur des critères thermiques si la température de l'air de l'incubateur est corrigée ou si le temps d'exposition est contrôlé lorsque l'appareil de photothérapie est placé à 26cm mais il doit reposer sur les niveaux d'irradiance.

Enfin, les différentes sources de photothérapie proposées par les fabricants peuvent également modifier l'efficacité du traitement. Ainsi, le Leddybloo possédant 49 LED diminue la puissance thermique du mannequin de façon plus conséquente et significative que le Lullaby (10 LED) ce qui indique qu'il apporte une plus grande quantité de chaleur. La température corporelle moyenne pourrait varier de 1,05 à 1,60 $°C.h^{-1}$ pour le Leddybloo et de 0,70 à 0,9 $0°C.h^{-1}$ pour le Lullaby au cours des 10 premiers jours de vie. La différence entre les deux appareils (0, $35°C.h^{-1}$ et 0, $70°C.h^{-1}$) reste faible mais les niveaux de températures corporelle atteints après 3 heures de photothérapie demeurent conséquents et doivent être pris en compte.

Ce travail a permis de quantifier les échanges thermiques sous photothérapie et de modéliser une température d'air optimale de réglage de l'incubateur afin de préserver la neutralité thermique du nouveau-né prématuré. Des abaques de référence ont ainsi pu être proposées apportant une aide aux soins.

L'influence de certains facteurs de variabilité observés d'un centre à un autre (la distance appliquée entre la source et l'enfant, les modèles des appareils de photothérapie utilisées) a été quantifiée et a permis de proposer des solutions en ce qui concerne la température optimale dans laquelle l'enfant doit être élevé. L'étude permet également de préciser les limites d'utilisation de ces dispositifs.

Perspectives

Malgré les recherches, des questions importantes concernant à la fois la science fondamentale et l'application pratique de la photothérapie restent sans réponse. Parmi les perspectives d'études qui pourraient prolonger ce travail, différents points pourraient être développés.

Premièrement, il serait intéressant d'analyser l'effet du matériau constituant les parois de l'incubateur (polymethacrylate de methyl (PMMA) ou polycarbonate selon les modèles) ou le nouveau-né prématuré est installé car c'est un facteur qui peut jouer un rôle important à la fois sur l'effet thermique et sur l'irradiance, indépendamment de l'ergonomie de l'incubateur.

Deuxièmement, nous pourrions refaire une modélisation avec un mannequin d'une morphologie différente. Par exemple, nous pourrions utiliser le mannequin de 900g afin de comparer la linéarité de la régression entre les deux mannequins.

Troisièmement, il serait intéressant de s'intéresser plus en détail aux échanges humides au cours de la photothérapie. Des études antérieures ont démontré que les pertes hydriques de la peau d'un nouveau-né prématuré augmentaient d'environ 20% pendant la photothérapie, même lorsque les conditions ambiantes sont réajustées de manière à ce que l'équilibre thermique et la température de la peau restent pratiquement inchangés[56,126].

Diverses études suggèrent que l'énergie radiative de la lampe de photothérapie, en particulier la lumière visible et les rayons infrarouges, augmente le flux sanguin cutané[92,140–142] par photorelaxation. Dans d'autres études clinique, les auteurs ont démontré une augmentation de la température corporelle pendant les séances de photothérapie qui serait attribuée à une redistribution du flux sanguin des organes internes vers les couches cutanées[59,143–145]. Ces effets observés chez des nouveau-nés placés sous photothérapie conventionnelle et par fibre optique restent à démontrer lors de l'utilisation de photothérapie par LED.

Par conséquent des essais cliniques seront nécessaires pour préciser les modifications physiologiques qui conditionnent les échanges de chaleur tels que les phénomènes vasomoteurs, l'hydratation de la peau et les pertes hydriques, ainsi que les variations interindividuelles du métabolisme énergétique du nouveau-né (*cf.* partie 4 de ce travail). Ces essais cliniques permettront de déterminer l'effet de la photothérapie sur couches cutanées sur la mouillure de la peau, ce qui nous

permettra d'introduire ces effets dans la correction de PRETHERM afin d'affiner le modèle pour ce qui concerne les pertes évaporatoires.

Quatrièmement, il serait intéressant de se pencher sur les pratiques cliniques concernant l'application de la photothérapie. L'utilisation de la photothérapie cyclée (discontinue) ou continue est discutée[127]. Les recommandations des différentes sociétés savantes sont peu précises et basées sur des consensus d'expert.

Une exposition plus courte peut également être obtenue grâce à une augmentation de l'irradiance et de la puissance spectrale[80,125]. Cependant, l'effet thermique de ces niveaux d'irradiance élevés reste à évaluer, en particulier chez les prématurés.

Actuellement, plusieurs études ont été réalisées sur l'effet de la lumière verte et turquoise et leurs impacts sur la diminution de taux de bilirubine chez les nouveaux nés prématurés souffrant d'ictère néonatal[71–74]. Certains pays ont commencé à utiliser ces longueurs d'ondes dans leurs pratiques cliniques afin de traiter l'ictère néonatal[146]. Il serait important de quantifier leurs impacts thermiques chez le nouveau-né prématuré à l'aide du mannequin calorimétrique d'autant plus qu'elles sont des sources lumineuses avec des longueurs d'onde plus longues que le spectre de la lumière bleue, i.e. d'un niveau énergétique différent nécessitant potentiellement des corrections de la température d'air adaptées. De la même façon, des essais cliniques seront nécessaires afin de montrer l'efficacité clinique de ces niveaux de lumière car jusqu'à aujourd'hui les études sur la lumière verte et turquoise n'ont été réalisé que sur des modèles in vitro

REFERENCES

Références:

1. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14(97).

2. Marret S, Ancel P-Y, Marpeau L, et al. Neonatal and 5 Year Outcomes After Birth at 30-34 Weeks of Gestation. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2007;(110):72-80.

3. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2015;44(8):723-731. doi:10.1016/j.jgyn.2015.06.010

4. Naberhuis JK, Suryawan A, Nguyen HV, et al. Prematurity blunts the feeding-induced stimulation of translation initiation signaling and protein synthesis in muscle of neonatal piglets. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2019;317(5):E839-E851. doi:10.1152/ajpendo.00151.2019

5. MacDorman MF. International Comparisons of Infant Mortality and Related Factors: United States and Europe, 2010. :7.

6. Highlights of 2011–2012 Selected Indicators Describing the Birthing Process in Canada. :8.

7. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries?: *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(2):133-142. doi:10.1097/GCO.0000000000000156

8. Bronstein JM, Wingate MS, Brisendine AE. Why Is the U.S. Preterm Birth Rate So Much Higher Than the Rates in Canada, Great Britain, and Western Europe? *Int J Health Serv*. 2018;48(4):622-640. doi:10.1177/0020731418786360

9. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379:2151-2161.

10. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2

11. Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: Insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci*. 2011;89(417-421).

12. Benders MJNL, van Bel F, van de Bor M. Cardiac output and ductal reopening during phototherapy in preterm. 1999;(88):1014-1019.

13. Knobel RB, Holditch-Davis D, Schwartz TA, Wimmer JE. Extremely low birth weight preterm infants lack vasomotor response in relationship to cold body temperatures at birth. *J Perinatol*. 2009;29(12):814-821. doi:10.1038/jp.2009.99

14. Lorthe E, Torchin H, Delorme P, et al. Preterm premature rupture of membranes at 22–25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):298.e1-298.e14. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.029

15. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. Published online August 16, 2017:j3448. doi:10.1136/bmj.j3448

16. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345(dec04 3):e7961-e7961. doi:10.1136/bmj.e7961

17. Hoh J-K, Lappas M, Liu C, Qiao C, Pallavi K, Takeda J. Preterm birth rate and dilemma of preterm labor treatment in Asia.pdf. *Placenta*. 2019;79:68-71.

18. Simeoni U, Vendemmia M, Rizzotti A, Gamerre M. Ethical dilemmas in extreme prematurity: recent answers; more questions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117:S33-S36. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.07.016

19. Simeoni U, Ligi I, Buffat C, Boubred F. Adverse consequences of accelerated neonatal growth: cardiovascular and renal issues. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):493-508. doi:10.1007/s00467-010-1648-1

20. Chardon K, Cardot V, Léké A, et al. Thermoregulatory control of feeding and sleep in premature infants. *Obesity*. 2006;14(9):1535-1542. doi:https://doi.org/10.1038/oby.2006.177

21. Chardon K, Bach V, Telliez F, et al. Peripheral chemoreceptor activity in sleeping neonates exposed to warm environments. *Clin Neurophysiol*. 2003;33(4):196-202. doi:https://doi.org/10.1016/S0987-7053(03)00052-2

22. Knober R, Holditch-Davis D. Thermoregulation and heat loss prevention after birth and during neonatal intensive-care unit stabilization of extremely low-birthweight infants. *Adv Neonatal Care*. 2007;36:280-287. doi:DOI: 10.1111/J.1552-6909.2007.00149.x.

23. Nishi Y, Gagge AP. Moisture Permeation of Clothing : A Factor Governing Thermal Equilibrium and Comfort. :10.

24. Abbas AK, Heiman K, Jergus K, Orlikowsky T, Leonhardt S. Neonatal Infrared Thermography Monitoring. :44.

25. Museux N, Cardot V, Bach V, et al. A reproducible means of assessing the metabolic heat status of preterm neonates. *Med Phys*. 2008;35(1):89-100. doi:10.1118/1.2815966

26. Hammarlund K, Strömberg B, Sedin G. Heat loss from the skin of preterm and fullterm newborn infants during the first weeks after birth. *Biol Neonate*. Published online 1986.

27. Tourneux P, Libert J-P, Ghyselen L, et al. Échanges thermiques et thermorégulation chez le nouveau-né. *Arch Pédiatrie*. 2009;16(7):1057-1062. doi:10.1016/j.arcped.2009.03.014

28. Pereira CB, Heimann K, Czaplik M, Blazek V, Venema B, Leonhardt S. Thermoregulation in premature infants: A mathematical model. *J Therm Biol*. 2016;62:159-169. doi:10.1016/j.jtherbio.2016.06.021

29. Deguines C, Dégrugilliers L, Ghyselen L, Chardon K, Bach V, Tourneux P. Impact of nursing care on temperature environment in preterm newborns nursed in closed convective incubators. *Acta Paediatr*. 2013;102(3):e96-e101. doi:10.1111/apa.12109

30. Baumgart S, Engle WD, Fox WW, Polin RA. Effect of heat shielding on convective and evaporative heat losses and on radiant heat transfer in the premature infant. *J Pediatr*. 1981;99(6):948-956. doi:10.1016/S0022-3476(81)80030-3

31. Fraguela A, Matlalcuatzi FD, Ramos ÁM. Mathematical modelling of thermoregulation processes for premature infants in closed convectively heated incubators. *Comput Biol Med*. 2015;57:159-172. doi:10.1016/j.compbiomed.2014.11.021

32. Chessex P, Reichman B, Verellen G, et al. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation in very low birthweight infants. *Pediatr Res*. 1984;18(8):709-713.

33. Cai A, Qi S, Su Z, et al. A Pilot Metabolic Profiling Study of Patients With Neonatal Jaundice and Response to Phototherapy: Metabonomic Study of Neonatal Jaundice. *Clin Transl Sci*. 2016;9(4):216-220. doi:10.1111/cts.12401

34. Frid I, Ågren J, Kjellberg M, Normann E, Sindelar R. Critically ill neonates displayed stable vital parameters and reduced metabolic acidosis during neonatal emergency airborne transport in Sweden. *Acta Paediatr*. Published online February 26, 2018. doi:10.1111/apa.14295

35. Caldas JP de S, Millen F de C, Camargo JF de, Castro PAC, Camilo AL da F, Marba STM. Effectiveness of a measure program to prevent admission hypothermia in very low-birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. Published online September 2017. doi:10.1016/j.jped.2017.06.016

36. Wheldon AE, Hull D. Incubation of very immature infants. *Arch Dis Child*. 1983;58(7):504-508. doi:10.1136/adc.58.7.504

37. Thomas KA. Preterm Infant Thermal Responses to Caregiving Differ by Incubator Control Mode. *J Perinatol*. 2003;23(8):640-645. doi:10.1038/sj.jp.7211002

38. Cramer K, Wiebe N, Hartling L, Crumley E, Vohra S. Heat Loss Prevention: A Systematic Review of Occlusive Skin Wrap for Premature Neonates. *J Perinatol*. 2005;25(12):763-769. doi:10.1038/sj.jp.7211392

39. Aylott M. The neonatal energy triangle part 2: thermoregulatory and respiratory adaptation. *Paediatr Nurs*. 2006;18(7):38-43. doi:10.7748/paed.18.7.38.s28

40. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med Lond Engl 2005*. 2017;78(12):699-704. doi:10.12968/hmed.2017.78.12.699

41. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Child Fetal Neonatal*. 2017;103(2):182-189. doi:https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313880

42. Maisels MJ. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med*. Published online 2008:9.

43. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-Induced Neurologic Damage-Mechanisms and Management Approaches. *New Englad J Med*. 2013;369(21):2021-2030. doi:10.1056/NEJMra1308124

44. Stevenson DK, Wong RJ, Arnold CC, Pedroza C, Tyson JE. Phototherapy and the Risk of Photo-Oxidative Injury in Extremely Low Birth Weight Infants. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):291-295. doi:10.1016/j.clp.2016.01.005

45. Brown AK, Kim MH, Wu PYK, Bryla DA. Efficacy of Phototherapy in Prevention and Management of Neonatal Hyperbilirubinemi. *Pediatrics*. 1985;75(2):393-441.

46. Bhutani VK, the Committee on Fetus and Newborn. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *PEDIATRICS*. 2011;128(4):e1046-e1052. doi:10.1542/peds.2011-1494

47. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316. doi:10.1542/peds.114.1.297

48. McDonagh A, Lightner D. Phototherapy and the Photobiology of Bilirubin. *Semin Liver Dis*. 1988;8(03):272-283. doi:10.1055/s-2008-1040549

49. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Sinclair JC, Bracken MB, editors. Effective care of the newborn infant. *N Y Oxf Univ Press*. Published online 1992:507-561.

50. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) – Summary. *Paediatr Child Health*. 2007;12(5):401-407. doi:10.1093/pch/12.5.401

51. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol*. Published online August 16, 2019. doi:10.1038/s41372-019-0439-1

52. van Imhoff DE, Hulzebos CV, van der Heide M, et al. High variability and low irradiance of phototherapy devices in Dutch NICUs. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F112-F116. doi:10.1136/archdischild-2011-301486

53. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al. A new blue light[ndash]emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. *J Pediatr*. 2000;136(6):0771-0774. doi:10.1067/mpd.2000.105651

54. Ng PL, Carlisle T, Ly M, Morris SA. Heating of Newborn Infants due to Blue Light-Emitting Diode Fibreoptic Phototherapy Pads. *Neonatology*. 2017;112(2):103-109. doi:10.1159/000464318

55. Maisels MJ. Phototherapy — Traditional and Nontraditional. *J Perinatol*. 2001;21(S1):S93-S97. doi:10.1038/sj.jp.7210642

56. Grünhagen DJ, De Boer MGJ, De Beaufort AJ, Walther FJ. Transepidermal Water Loss During Halogen Spotlight Phototherapy in Preterm Infants. *Pediatr Res*. 2002;51(3):402-405. doi:10.1203/00006450-200203000-00022

57. Tridente A, De Luca D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis: LED phototherapy: a meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2012;101(5):458-465. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02561.x

58. Dani C, Martelli E, Reali MF, Bertini G, Panin G, Rubaltelli F. Fiberoptic and conventional phototherapy effects on the skin of premature infants. *J Pediatr*. 2001;138(3):438-440. doi:10.1067/mpd.2001.111329

59. Pezzati M, Fusi F, Dani C, Piva D, Bertini G, Rubaltelli FF. Changes in Skin Temperature of Hyperbilirubinemic Newborns Under Phototherapy: Conventional Versus Fiberoptic Device. *Am J Perinatol*. 2002;19(8):439-444. doi:10.1055/s-2002-36839

60. Cremer R, Perryman P, Richards D. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*. 1958;1(7030):1094-1097. doi:https://doi.org/10.1016/s0140-6736(58)91849-x

61. Mreihil K, Nakstad B, Stensvold H, et al. Uniform national guidelines do not prevent wide variations in the clinical application of phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):620-627. doi:doi: 10.1111/apa.14142

62. Djokomuljanto S, Quah BS, Surini Y, et al. Efficacy of phototherapy for neonatal jaundice is increased by the use of low-cost white reflecting curtains. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):F439-F442. doi:10.1136/adc.2006.095687

63. Olusanya BO, Osibanjo FB, Emokpae AA, Slusher TM. Irradiance Decay in Fluorescent and Light-emitting Diode-based Phototherapy Devices: A Pilot Study. *J Trop Pediatr*. 2016;62(5):421-424. doi:10.1093/tropej/fmw022

64. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B, Hansen TWR. Early Isomerization of Bilirubin in Phototherapy of Neonatal Jaundice. *Pediatr Res*. 2010;67(6):656-659. doi:10.1203/PDR.0b013e3181dcedc0

65. Hart G, Cameron R. The importance of irradiance and area in neonatal phototherapy. *Arch Child Fetal Neonatal*. 2005;90:437-440. doi:10.1136/adc.2004.068015

66. Hansen TWR. Twists and turns in phototherapy for neonatal jaundice: Twists and turns in phototherapy. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1117-1118. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01898.x

67. International Electrotechnical Commission. Particular Requirements for the safety of Infant Phototherapy equipment.IEC 60601-2-50. *Med Electr Equip*. 2000;2-50.

68. Vreman H, Wong R, Murdock J, Stevenson D. Standardized bench method for evaluating the efficacy of phototherapy devices: In vitro efficacy of phototherapy devices. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):308-316. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00631.x

69. Agati G, Fusi F, Donzelli GP, Pratesi R. Quantum yield and skin filtering effects on the formation rate of lumirubin. *J Photochem Photobiol B*. 1993;18(2-3):197-203. doi:10.1016/1011-1344(93)80063-F

70. Mreihil K, Madsen P, Nakstad B, Benth JŠ, Ebbesen F, Hansen TWR. Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes. *Pediatr Res*. 2015;78(1):56-62. doi:10.1038/pr.2015.61

71. Lamola AA, Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK, McDonagh AF. The effect of hematocrit on the efficacy of phototherapy for neonatal jaundice. *Pediatr Res*. 2013;74(1):54-60. doi:10.1038/pr.2013.67

72. Ebbesen F, Madsen P, Støvring S, Hundborg H, Agati G. Therapeutic effect of turquoise versus blue light with equal irradiance in preterm infants with jaundice: Effect of turquoise light. *Acta Paediatr*. 2007;96(6):837-841. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00261.x

73. Ebbesen F, Vandborg PK, Madsen PH, Trydal T, Jakobsen LH, Vreman HJ. Effect of phototherapy with turquoise vs. blue LED light of equal irradiance in jaundiced neonates. *Pediatr Res*. 2016;79(2):308-312. doi:10.1038/pr.2015.209

74. Ebbesen F, Madsen PH, Vandborg PK, Jakobsen LH, Trydal T, Vreman HJ. Bilirubin isomer distribution in jaundiced neonates during phototherapy with LED light centered at 497 nm (turquoise) vs. 459 nm (blue). *Pediatr Res*. 2016;80(4):511-515. doi:10.1038/pr.2016.115

75. Linfield DT, Lamola AA, Mei E, et al. The effect of hematocrit on in vitro bilirubin photoalteration. *Pediatr Res*. 2016;79(3):387-390. doi:10.1038/pr.2015.240

76. Donneborg ML, Vandborg PK, Hansen BM, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. The impact of hemoglobin on the efficacy of phototherapy in hyperbilirubinemic infants. *Pediatr Res*. 2017;82(6):947-951. doi:10.1038/pr.2017.186

77. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics*. 1996;283(7):98.

78. Stokowski LA. Fundamentals of Phototherapy for Neonatal Jaundice: *Adv Neonatal Care*. 2011;11:S10-S21. doi:10.1097/ANC.0b013e31822ee62c

79. Stokowski LA. FUNDAMENTALS OF PHOTOTHERAPY FOR NEONATAL JAUNDICE: *Adv Neonatal Care*. 2006;6(6):303-312. doi:10.1016/j.adnc.2006.08.004

80. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Ebbesen F. Dose-Response Relationship of Phototherapy for Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012;130(2):e352-e357. doi:10.1542/peds.2011-3235

81. Bhutani VK. Performance Evaluation for Neonatal Phototherapy. *INDIAN Pediatr*. 2009;46:3.

82. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):843-861. doi:10.1016/j.pcl.2004.03.011

83. Donneborg M, Knudsen K, Ebbesen F. Effect of infants' position on serum bilirubin level during conventional phototherapy: Infants' position during phototherapy. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1131-1134. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01885.x

84. Turan Ö, Ergenekon E, Koç E, et al. Impact of phototherapy on vasoactive mediators: NO and VEGF in the newborn. *J Perinat Med*. 2004;32(4). doi:10.1515/JPM.2004.067

85. Stevenson JD. Fluid Administration in the Association of Patent Ductus Arteriosus Complicating Respiratory Distress Syndrome. *J Pediatr*. 1977;90(2):257-266. doi:0.1016/s0022-3476(77)80645-8.

86. Wu PYK, Hodgman JE. Insensible water loss in preterm infants:changes with postnatal development and nonionizating radiant energy. *Pediatrics*. 1974;(54):704-712.

87. Bell EF, Gray JC, Weinstein MR, Oh W. The effects of thermal environment on heat balance and insensible water loss in low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 1980;96(3):452-459. doi:10.1016/S0022-3476(80)80697-4

88. Kjartansson S, Hammarlund K, Sedin G. Insensible water loss from the skin during phototherapy in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1992;81(10):764-768. doi:10.1111/j.1651-2227.1992.tb12099.x

89. Engle WD, Baumgart S, Schwartz JG, Fox WW, Polin RA. Intensible water loss in the critically ill neonate.III.Combined effect of radiant warmer power and phototherapy. *Am J Child*. 1981;(135):516-520.

90. Oh W, Karecki H. Phototherapy and insensible water loss in the newborn infant. *Am J Child*. 1972;124(2):230-232. doi:https://doi.org/10.1001/archpedi.1972.02110140080010

91. Benders MJNL, van Bel F, van de Bor M. Haemodynamic consequences of phototherapy in term infants. *Eur J Pediatr*. 1999;158(4):323-328. doi:10.1007/s004310051082

92. Walther FJ, Wu PYK, Siassi B. Cardiac Output Changes in Newborns With Hyperbilirubinemia Treated With Phototherapy. *Pediatrics*. 1985;76:918-921.

93. Barefield E, Dwyer M, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol*. 1993;13:376.

94. Furchgott R. Endothelium dependent relaxation endothelium-derived relaxing factor and photorelaxation of blood vessels. *Sem Perinatol*. 1991;15:11.

95. Storme L, Aubry E, Rakza T, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(3):169-177. doi:10.1016/j.acvd.2012.12.005

96. Firth AL, Yuan JX-J. Bringing down the ROS: a new therapeutic approach for PPHN. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(6):L976-L978. doi:10.1152/ajplung.90515.2008

97. Magidson V, Khodjakov A. Circumventing Photodamage in Live-Cell Microscopy. In: *Methods in Cell Biology*. Vol 114. Elsevier; 2013:545-560. doi:10.1016/B978-0-12-407761-4.00023-3

98. Verman HJ, Wong RJ, Sanesi CA, Dennery PA, Stevenson DK. Simultaneous production of carbon monoxide and thiobarbituric acid reactive substances in rat tissue preparations by an iron–ascorbate system. *Can J Physiol*. 1998;76:1057-1065.

99. Vreman HJ, Knauer Y, Wong RJ, Chan M-L, Stevenson DK. Dermal Carbon Monoxide Excretion in Neonatal Rats During Light Exposure. *Pediatr Res*. 2009;66(1):66-69. doi:10.1203/PDR.0b013e3181a7be77

100. Newman TB, Wickremasinghe AC, Walsh EM, Grimes BA, McCulloch CE, Kuzniewicz MW. Retrospective Cohort Study of Phototherapy and Childhood Cancer in Northern California. *PEDIATRICS*. 2016;137(6):e20151354-e20151354. doi:10.1542/peds.2015-1354

101. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. *PEDIATRICS*. 2016;137(6):e20151353-e20151353. doi:10.1542/peds.2015-1353

102. Auger N, Laverdière C, Ayoub A, Lo E, Luu TM. Neonatal phototherapy and future risk of childhood cancer: Phototherapy and childhood cancer. *Int J Cancer*. Published online February 8, 2019. doi:10.1002/ijc.32158

103. Yahia S, Shabaan AE, Gouida M, Eldegla H, El-bAKARY A, Abdel-Hady H. Influence of hyperbilirubinemia and phototherapy on markers of genotoxicity and apoptosis in full-term infants. *Eur J Pediatr*. 2015;174(4):459-464. doi:doi: 10.1007/s00431-014-2418-z

104. Karadag A, Yesilyurt A, Unal S, et al. A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2009;676(1-2):17-20. doi:https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.03.008

105. Degorre C, Décima P, Dégrugilliers L, et al. A mean body temperature of 37°C for incubated preterm infants is associated with lower energy costs in the first 11 days of life. *Acta Paediatr*. 2015;104(6):581-588. doi:10.1111/apa.12965

106. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B, and the Neonatal Research Network. Admission Temperature of Low Birth Weight Infants: Predictors and Associated Morbidities. *PEDIATRICS*. 2007;119(3):e643-e649. doi:10.1542/peds.2006-0943

107. Hannouch A, Lemenand T, Khoury K, Habchi C. Heat and mass transfer of preterm neonates nursed inside incubators - A review. *Therm Sci Eng Prog*. 2020;18:100553. doi:10.1016/j.tsep.2020.100553

108. Delanaud S, Chahin Yassin F, Durand E, Tourneux P, Libert J-P. Can Mathematical Models of Body Heat Exchanges Accurately Predict Thermal Stress in Premature Neonates? *Appl Sci*. 2019;9(8):1541. doi:10.3390/app9081541

109. Laventhal N, Tarini BA, Lantos J. Ethical Issues in Neonatal and Pediatric Clinical Trials. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1205-1220. doi:10.1016/j.pcl.2012.07.007

110. Behrman R, Bulter AS. A Review of Ethical Issues Involved in Premature Birth. *Inst Med US Comm Underst Premature Birth Assur Healthy Outcomes*. Published online 2007.

111. Johnsen S. How to measure color using spectrometers and calibrated photographs. *J Exp Biol*. 2016;219(6):772-778. doi:10.1242/jeb.124008

112. Elabbassi EB, Chardon K, Bach V, Telliez F, Delanaud S, Libert J-P. Head insulation and heat loss in naked and clothed newborns using a thermal mannequin. *Med Phys*. 2002;29(6):1090-1096. doi:10.1118/1.1481518

113. Elabbassi EB, Bach V, Makki M, et al. Assessment of dry heat exchanges in newborns: influence of body position and clothing in SIDS. *J Appl Physiol*. 2001;91(1):51-56. doi:10.1152/jappl.2001.91.1.51

114. Elabbassi EB, Chardon K, Telliez F, Bach V, Libert J-P. Influence of head position on thermal stress in newborns: simulation using a thermal mannequin. *J Appl Physiol*. 2002;93(4):1275-1279. doi:10.1152/japplphysiol.00336.2002

115. Elabbassi EB, Belghazi K, Delanaud S, Libert J-P. Dry heat loss in incubator: comparison of two premature newborn sized manikins. *Eur J Appl Physiol*. 2004;92(6):679-682. doi:10.1007/s00421-004-1130-5

116. Belghazi K, Tourneux P, Elabbassi EB, Ghyselen L, Delanaud S, Libert J-P. Effect of posture on the thermal efficiency of a plastic bag wrapping in neonate: Assessment using a thermal “sweating” mannequin. *Med Phys*. 2006;33(3):637-644. doi:10.1118/1.2163248

117. Frankenberger RT, Bussmann O, Nahm W, Konecny E. Modell zur Simulation der Wärmeabgabe von Frühgeborenen. Simulation Model of Heat Loss in Preterm Infants. *Biomed Tech Eng*. 1998;43(5):137-143. doi:10.1515/bmte.1998.43.5.137

118. Wheldon AE. Energy balance in the newborn baby: use of a manikin to estimate radiant and convective heat loss. *Phys Med Biol*. 1982;27(2):285-296.

119. Sarman I, Bolin D, Holmér I, Tunell R. Assessment of Thermal Conditions in Neonatal Care: Use of a Manikin of Premature Baby Size. *Am J Perinatol*. 1992;9(04):239-246. doi:10.1055/s-2007-994780

120. Décima P, Stéphan-Blanchard E, Pelletier A, et al. Assessment of radiant temperature in a closed incubator. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(8):2957-2968. doi:10.1007/s00421-011-2265-9

121. Décima P, Dégrugilliers L, Delanaud S, Stéphan-Blanchard E, Vanhée J-L, Libert J-P. Conception d'un logiciel de calcul de la thermoneutralité dans les incubateurs fermés pour nouveau-nés prématurés (projet Pretherm®). *IRBM*. 2012;33(2):48-54. doi:10.1016/j.irbm.2012.01.014

122. Tourneux P, Durand E, Pelletier A, Ghyselen L, Bach V, Libert J-P. Use of a Polyethylene Bag to Reduce Perioperative Regional and Whole-Body Heat Losses in Low-Birth-Weight Neonates. *BioMed Res Int*. 2017;2017:1-6. doi:10.1155/2017/8243184

123. Chessex P, Reichman BL, Verellen GJE, et al. Influence of postnatal age, energy intake, and weight gain on energy metabolism in the very low-birth-weight infant. *J Pediatr*. 1981;99(5):761-766. doi:10.1016/S0022-3476(81)80407-6

124. Helder OK, Mulder PGH, Van Goudoever JB. Computer-Generated Versus Nurse-Determined Strategy for Incubator Humidity and Time to Regain Birthweight. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;37(3):255-261. doi:10.1111/j.1552-6909.2008.00237.x

125. Bhutani VK, the Committee on Fetus and Newborn. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2011;128(4):e1046-e1052. doi:10.1542/peds.2011-1494

126. Bertini G, Perugi S, Elia S, Pratesi S, Dani C, Rubaltelli F. Transepidermal Water Loss And Cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy. 2008;167:37-42. doi:DOI 10.1007/s00431-007-0421-3

127. Arnold CC, Tyson JE, Pedroza C, et al. Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020;(e200559). doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0559

128. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2012;32(9):660-664. doi:10.1038/jp.2012.71

129. Maisels MJ. The clinical approach to the jaundiced newborn. In: Maisells MJ, Watchko JF, eds. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics. *Harwood Acad Publ*. Published online 2000:139-168.

130. NICE. Jaundice in newborn babies under 28 days. *Natl Institue Health Care Excell*. Published online 2016:25.

131. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):843-861. doi:10.1016/j.pcl.2004.03.011

132. Delanaud S, Decima P, Pelletier A, et al. Thermal management in closed incubators: New software for assessing the impact of humidity on the optimal incubator air temperature. *Med Eng Phys*. 2017;46:89-95.

133. Aydemir O, Soysaldı E, Kale Y, Kavurt S, Bas AY, Demirel N. Body Temperature Changes of Newborns Under Fluorescent Versus LED Phototherapy. *Indian J Pediatr*. 2014;81(8):751-754. doi:10.1007/s12098-013-1209-2

134. Erbani R, Dégrugillies L, Lahana A, et al. Failing to meet relative humidity targets for incubated neonates causeshigher heat loss and metabolic costs in the first week of life. *Acta Paediatr*. 2017;107:1173-1183.

135. Morris BH, Stevenson DK, McDavid GE, et al. Aggressive vs. Conservative Phototherapy for Infants with Extremely Low Birth Weight. *N Engl J Med*. Published online 2008:12.

136. Verman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current Methods and Future Directions. *Semin Perinatol*. 2004;28(5):326-333. doi:https://doi.org/10.1053/j.semperi.2004.09.003

137. Jimenez L, Vilcahuaman L, Galdos J. Development and thermal assessment of a blue light emitting diode phototherapy device for neonatal jaundice treatment in Kangaroo mother care. In: *2016 IEEE Healthcare Innovation Point-Of-Care Technologies Conference (HI-POCT)*. IEEE; 2016:37-41. doi:10.1109/HIC.2016.7797691

138. Kumar A, Bagri NK, Basu S, Asthana RK. Zinc Supplementation for Neonatal Hyperbilirubinemia: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2014;51(5):375-378. doi:10.1007/s13312-014-0420-1

139. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Ebbesen F. Dose-Response Relationship of Phototherapy for Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012;130(2):e352-e357. doi:10.1542/peds.2011-3235

140. Jahnukainen T, Lindqvist A, Jalonen J, Kero P, Välimäki I. Responsiveness of cutaneous vasculature to thermal stimulation during phototherapy in neonatal jaundice. *Eur J Pediatr*. 1999;158(9):757-760. doi:10.1007/s004310051195

141. Wu PYK, Wong WH, Hodgman JE, Levan N. Changes in Blood Flow in the Skin and Muscle with Phototherapy. *Pediatr Res*. 1974;8(4):257-262. doi:10.1203/00006450-197404000-00007

142. Oh W, Yao AC, Hanson JS, Lind J. Periphral circulatory response to phototherapy in newborn infants. *Acta Paediatr*. 1973;62(1):49-54. doi:10.1111/j.1651-2227.1973.tb08064.x

143. Pezzati M, Biagiotti R, Vangi V, Lombardi E, Wiechmann L, Rubaltelli FF. Changes in Mesenteric Blood Flow Response to Feeding: Conventional Versus Fiber-optic Phototherapy. *PEDIATRICS*. 2000;105(2):350-353. doi:10.1542/peds.105.2.350

144. Yao AC, Martinussen M, Johansen O-J, Brubakk A-M. Phototherapy-associated changes in mesenteric blood flow response to feeding in term neonates. *J Pediatr*. 1994;124(2):309-312. doi:10.1016/S0022-3476(94)70325-6

145. Benders M, Bel F, Bor M. The effect of phototherapy on cerebral blood flow velocity in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998;87(7):786-791. doi:10.1111/j.1651-2227.1998.tb01748.x

146. Kusaka T. Effectiveness of green light phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Int*. 2019;61(8):747-747. doi:10.1111/ped.13982

147. Hey EN. The care of babies in incubators. In: Recent Advances in Pediatrics (4th ed.), Churchill, London, Gairdner D, Hull D Eds, p 171-215. 1971.

Résumé :

La photothérapie (PT) qui est utilisée pour le traitement de l'ictère du nouveau-né est à risque d'augmentation de la température corporelle du nouveau-né prématuré. Le placement des prématurés en incubateur fermé est censé limiter leur exposition aux variations thermiques de l'environnement auxquelles ils sont particulièrement vulnérables. L'objectif de ce travail était de quantifier l'impact de la PT sur les échanges de chaleur corporelle d'un mannequin simulant un prématuré, de modéliser une correction du réglage de la température d'air (Ta) dans l'incubateur en fonction de paramètres variables en situation d'usage clinique. L'irradiance a été utilisée comme indice d'efficacité de la PT. Les résultats montrent que la PT entraine un gain thermique significatif nécessitant une réduction de 0,50 à 1,25±0,07°C de la Ta de l'incubateur pour maintenir la neutralité thermique. Une réduction de la distance à laquelle est placée la rampe de photothérapie influence les échanges thermiques : augmentations significatives de Ta, température de radiation et température du plafond de l'incubateur ; les niveaux d'irradiance sont plus élevés à 26cm (2,38 ± 0,7 $mW.cm^{-2}$) qu'à 35 cm (1,90 ± 0,4 $mW.cm^{-2}$) et l'uniformité de l'irradiance est réduite (24,9% vs 48,2%). Des différences significatives ont été observés entre deux types d'appareils de photothérapie (Lullaby (GE et Leddybloo (Médipréma)) concernant les échanges thermiques, les valeurs d'irradiance et l'uniformité de l'irradiance. Des abaques de références pour les corrections du réglage de la Ta des incubateurs ont été proposés pour aider les cliniciens à régler les appareils en fonction des situations.

Mots Clés : Thermorégulation, Prématuré, Incubateur fermé, Irradiance, Photothérapie

Abstract:

When placed under phototherapy (PT) that is used to treat jaundice, preterm infants are at risk of body temperature increase. They are placed in closed incubators to limit their exposure to thermal variations in their environment, to which they are particularly vulnerable. The objective of this work was to quantify the impact of PT on body heat exchanges using a manikin simulating a preterm newborn, to model a correction of the air temperature (Ta) settings of the incubator according to clinical parameters of variation. The irradiance was used as an indicator of the effectiveness of PT. The results show that the PT results in a significant thermal gain requiring a reduction of 0.50 to 1.25 ± 0.07°C in the Ta of the incubator settings to maintain thermal neutrality. A reduction in the distance at which the phototherapy ramp is placed influences the heat exchanges: significant increases in Ta, radiation temperature and temperature of the incubator roof; the irradiance levels are higher at 26cm (2.38 ± 0.7$mW.cm^{-2}$) than at 35cm (1.90 ± 0.4$mW.cm^{-2}$) and the uniformity of the irradiance is reduced (24.9% vs 48.2%). Significant differences were observed between two types of phototherapy devices (Lullaby (GE and Leddybloo (Mediprema)) regarding heat exchange, irradiance values and irradiance uniformity. Reference charts to correct the Ta settings of the incubators have been proposed to help clinicians to adjust the devices according to clinical situations.

Keywords : Thermoregulation, Preterm, Closed incubator, Irradiance, Phototherapy.