

UNIVERSITE PARIS CITE

Ecole doctorale Pierre Louis de Santé Publique – Epidémiologie et Sciences de l'Information

Biomédicale (ED 393)

Unité Inserm UMR 1153

Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS)

Equipe de recherche en Epidémiologie Périnatale, Obstétricale et Pédiatrique (EPOPé)

Conséquences neuro-développementales d'une exposition aux opiacés et sédatifs en période néonatale et sédation-analgésie avant accès aux voies aériennes supérieures du nouveau-né

Par Elisabeth WALTER NICOLET

Thèse de doctorat d'épidémiologie

Dirigée par Véronique PIERRAT

et co-dirigée par Xavier DURRMEYER

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2024

Devant un jury composé de :

Delphine MITANCHEZ	PU-PH	Université de Tours	Présidente
Michel GALINSKI	PA-PH	Université de Bordeaux	Rapporteur
Pierrick POISBEAU	PU	Université de Strasbourg	Rapporteur
Bénédicte LOMBART	RN-PhD	Université Gustave Eiffel	Examinatrice
Jean-Michel ROUE	PU-PH	Université de Brest	Examineur
Véronique PIERRAT	PH-HDR	Université Paris Cité	Directrice
Xavier DURRMEYER	PU-PH	Université Paris-Est Créteil	Co-directeur

Résumé

Titre : conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux opiacés et/ou sédatifs en période néonatale et sédation-analgésie avant accès aux voies aériennes supérieures du nouveau-né.

Mots clés : nouveau-né, prématurité, stress, douleur, sédation, analgésie, laryngoscopie, neurodéveloppement.

La douleur en période néonatale est reconnue depuis une quarantaine d'années. Elle a des conséquences néfastes sur le cerveau en développement, tant sur les voies de la nociception elles-mêmes que sur certaines structures cérébrales en pleine croissance, différenciation et maturation. Prévenir et traiter la douleur sont donc essentiels pour des raisons éthiques et déontologiques évidentes, mais aussi pour protéger le nouveau-né vulnérable des conséquences immédiates et à plus long terme des événements néonataux.

Les moyens sédatifs et antalgiques utilisés en néonatalogie peuvent par eux-mêmes avoir une action délétère sur le neurodéveloppement mais les études sont peu nombreuses et leurs résultats contradictoires. L'un des gestes fondateurs de la réanimation néonatale, la laryngoscopie pour accéder aux voies aériennes supérieures, est un geste dont la douleur provoquée est importante et pour laquelle il n'y a pas de consensus sur la meilleure stratégie à adopter. Beaucoup de nouveau-nés sont encore intubés sans sédo-analgésie.

Les objectifs de cette thèse de doctorat étaient : 1/ D'étudier l'association entre une exposition à une sédation-analgésie continue par opiacés et/ou midazolam chez le grand prématuré et le neurodéveloppement à 5½ ans dans une cohorte prospective en population (EPIPAGE-2), 2/ De décrire les pratiques de sédo-analgésie avant une intubation trachéale en salle de naissance et en réanimation néonatale dans deux cohortes prospectives en population (EPIPAGE-2 et EIPPAIN-2), 3/ De proposer des recommandations de bonne pratique pour l'accès aux voies aériennes supérieures du nouveau-né.

Les résultats de l'étude EPIPAGE-2 ont montré que l'exposition continue à des opiacés et/ou du midazolam n'était pas associée à un moins bon neurodéveloppement à 5 ½ ans : sur une population de 3669 nouveau-nés grands prématurés, 1517 étaient exposés. Les analyses ont montré, après ajustement sur les facteurs de confusion et application d'un score de propension, qu'il n'y avait pas de différence entre les exposés et les non exposés.

L'analyse des pratiques en salle de naissance et réanimation néonatale des études EPIPAGE-2 et EIPPAIN-2 ont montré que le taux de sédo-analgésie spécifique avant une intubation trachéale était insuffisant : 5% et 46% respectivement. En salle de naissance, un âge gestationnel plus élevé et un meilleur score d'Apgar à une minute de vie étaient associés à la réalisation d'une sédo-analgésie. En réanimation, ces facteurs étaient l'absence de sédo-analgésie continue, une intubation non urgente et la présence d'un protocole dédié dans l'unité. Des recommandations de bonne pratique basées sur les preuves pour la laryngoscopie sont proposées en fin de thèse.

Les pratiques de la prise en charge de la douleur néonatale évoluent très progressivement. Les craintes des effets néfastes des opiacés et du midazolam sur le neurodéveloppement ne semblent pas fondées si les médicaments sont administrés en cas de douleur et/ou de stress. La formation, l'information et la recherche doivent se poursuivre pour faire tomber les barrières de la prise en charge de la douleur en général et avant un accès aux voies aériennes supérieures en particulier.

Summary

Title : long term neurodevelopmental outcome after opioids and/or sedatives exposure during the neonatal period and premedication before neonatal laryngoscopy.

Key words: neonate, preterm birth, pain, stress, laryngoscopy, sedation, analgesia, neurodevelopment.

Neonatal pain has been acknowledged for 40 years. It has harmful consequences for the developing brain, both for the nociception pathways themselves and for certain brain structures undergoing growth, differentiation and maturation. Preventing and treating pain is therefore essential for obvious ethical reasons but also to protect the vulnerable neonate from the immediate and longer-term consequences of neonatal events. Sedative and analgesic drugs used in the neonate can by themselves be harmful on the developing brain. Published studies on this topic showed contradictory results.

Laryngoscopy, an essential procedure for neonatal resuscitation, is painful and harmful. There is no consensus on the best premedication strategy to adopt to prevent these harms, and many neonates are still intubated without any specific premedication.

The objectives of this thesis were: 1/ To study the association between sedatives and opioids exposure during the neonatal period in premature neonates and the 5½ years old neurodevelopment from a large prospective cohort study (EPIPAGE-2), 2/ To describe premedication practices before tracheal intubation in the delivery room and in the neonatal intensive care unit (NICU) from two large prospective cohort studies (EPIPAGE-2 and EIPPAIN-2), 3/ To suggest practical guidelines for premedication before laryngoscopy in the neonate.

In the EPIPAGE-2 study, a continuous exposure to opioids and/or midazolam was not associated with a worse neurodevelopment at 5½ years old: 3669 preterm neonates were included and 1517 were exposed. After adjustment for confounding factors and a propensity score analysis there was no difference between exposed and non-exposed neonates.

Results from the EPIPAGE-2 and EIPPAIN-2 studies showed unsatisfactory premedication rates both in the delivery room (5%) and in the NICU (46%). In the delivery room, a higher gestational age and a better 1 minute Apgar score were associated with more frequent premedication. In the NICU, these factors were the absence of a continuous sedation-analgesia, a non-emergent intubation and a specific premedication protocol. Evidence-based good practice recommendations for laryngoscopy are proposed at the end of the thesis.

Neonatal pain management improves slowly. Concerns about the adverse effects of opioids and midazolam on neurodevelopment appear to be unfounded if the drugs are administered in cases of pain and/or stress. Adequate training, information and research must continue in order to break down the barriers to pain management in neonates in general and especially before upper airways access.

Remerciements

Je remercie chaleureusement tous ceux, qui de près ou de loin, ont accompagné et permis mon parcours professionnel et doctoral, et en particulier :

- Véronique, tu as tout de suite accepté d'être ma directrice de thèse. Nous ne nous connaissions pas vraiment, même si nous nous étions régulièrement croisées dans les couloirs de Jeanne de Flandres et à Tenon. Nous avons en commun ce souci du bien-être du nouveau-né hospitalisé et de ses parents, et tâchons de trouver les facteurs associés à une prise en charge plus enveloppante dans les services. Merci pour ton calme, ta confiance, ton écoute, ta rigueur et ta grande disponibilité.
- Xavier, le souci de la sédation-analgésie (ou anesthésie si tu préfères) avant intubation trachéale est notre dénominateur commun depuis longtemps. Merci pour ton expérience, ta rigueur et ta modestie, tes relectures critiques mais toujours bienveillantes, ton enthousiasme et tes encouragements sans faille. Tu es un bon leader, que ce soit pour codiriger cette thèse, le groupe douleur de la SFN ou trouver un taxi à une heure tardive dans les rues de Rome !
- Delphine, tu m'as initiée à la recherche dès le clinicat, m'a appris la rigueur et la persévérance et m'a encouragée dès le début à m'engager sur ce chemin tortueux de la recherche sur la douleur du nouveau-né. Merci pour ton énergie, ta grande humanité et ta disponibilité toutes ces années. Et comme je te l'ai dit quand j'ai quitté Trousseau, en néonatalogie, Laurent Storme m'a appris l'hémodynamique et la ventilation, tu m'as appris tout le reste !
- Bénédicte, merci pour tout ce que tu m'as appris de la douleur de l'enfant, l'observation, l'écoute, l'approche et la bienveillance nécessaires pour le soin adapté de ce symptôme particulier. Ton regard philosophique sur « la cécité empathique transitoire à la prudence dans les soins » m'a ouvert les yeux sur l'ambivalence parfois terrible entre connaissances théoriques et mise en pratique dans notre quotidien de soignant.
- Pierrick Poisbeau, Michel Galinski, Jean-Michel Roué et Nada Sabourdin. Vous avez tout de suite accepté de faire partie de mon jury et d'être rapporteurs de mon travail, même si les exigences universitaires nous ont contraints à nous adapter. Merci pour vos travaux passionnants sur la douleur du nouveau-né et de l'enfant, votre écoute et disponibilité pour relire ce travail, et pour les bons moments partagés à Deauville, Rome et Trousseau !

- Laetitia Marchand, merci pour ton immense disponibilité et ton incroyable rapidité à faire tourner des modèles compliqués !
- Toute l'équipe de Villemin, en particulier Valérie Benhammou et Véronique Delormel. Merci pour votre accueil dans l'unité depuis mon stage de M2 en Mars 2020 (qui n'aura duré que 2 semaines en présentiel en raison du confinement). Merci pour cette ambiance de travail mais aussi tous les moments partagés. Merci aux autres doctorants du bureau commun, Fanny, Ludovic, Joséphine et Madeleine, et bon courage pour la suite !
- Pierre-Yves Ancel, tu m'as accueillie dans ton équipe après m'avoir aidée à mûrir mon projet de recherche. Merci pour tes conseils éclairés, ta clairvoyance, tes encouragements à poursuivre dans cette voie de la VAE que je ne connaissais pas.
- L'équipe de Pédiadol et l'unité Douleur de Trousseau. Grâce et avec vous, j'ai découvert le monde de la douleur de l'enfant. Vous m'avez accueillie à Pédiadol puis dans l'unité avec enthousiasme, confiance et bienveillance. Merci pour votre expérience, vos connaissances partagées, les réunions du mardi (auxquelles je suis moins assidue depuis quelques mois), les fantastiques Journées à l'Unesco ! Un merci tout particulier à Daniel Annequin, Barbara Tourniaire et Elisabeth Fournier-Charrière pour votre énergie sans faille à toujours mieux comprendre et prendre en charge la douleur de l'enfant.
- Patricia Cimerman, Emilie Courtois, Patrick Truffert. Vous m'avez initiée à la recherche en épidémiologie, appris à faire un masque Epidata, nettoyer des données sur R ou SPSS puis les analyser et surtout à rester concentrée sur le fameux adage: « Quelle est ta question » ?
- Ricardo Carbajal, ta grande connaissance de la douleur du nouveau-né, ton énergie à mener à bien des projets de recherche d'envergure sont des exemples pour moi. Merci pour ta confiance pour le partage des données et l'aide apportée toutes ces années.
- Les membres du groupe de travail « Douleur » de la SFN. Cela fait 3 ans que l'on bosse ensemble à essayer d'améliorer les pratiques de prise en charge de la douleur du nouveau-né et c'est très chouette !
- Chaque personne de la « Saint Jo couscous team », ma super équipe de Saint Joseph, Fanny, Angélique, Laurence, Fakher, Hélène, Carole, Inaya et Juliette. J'ai travaillé douze ans avec vous, un record pour moi ! Merci pour le temps libéré qui m'a permis de franchir de nombreuses

étapes de mon parcours. Merci pour tous les moments partagés. Merci en particulier à toi, Fanny. Tu m'as encouragée et donné les moyens de poursuivre dans la voie de la recherche. Même si je suis partie, je te suis sincèrement reconnaissante des possibilités que tu m'as données pour avancer dans mes projets.

- Tout.e.s mes ami.e.s, en particulier les « Super Mums », la « Girls team », « Les trois Grâces », les « Soirées filles », les « Gazelles » et tous les autres. Merci pour votre présence depuis tant d'années, nos fous-rires, nos voyages, nos partages, votre coolitude pour caler des dates entre mes gardes et mes WE. Vous êtes d'infaillibles soupapes !
- Maman et Papa, vous m'avez toujours accompagnée et soutenue dans mes études, été là pour les joies et les peines, toujours présents pour les enfants. C'est grâce à vous que je me suis construite et que je suis ce que je suis aujourd'hui : une mère comblée, une épouse heureuse, une pédiatre accomplie. Merci à vous !
- Mamichat, tu as traversé un siècle mais tu étais incroyablement ouverte d'esprit, tu m'as fait découvrir le monde, transmis ton amour de la vie ! Où que tu sois aujourd'hui, je sais que tu es fière du chemin parcouru. Tu me manques.
- Enfin, le plus grand des MERCIS à mes deux p'tits moteurs et mon gouvernail, Anne, Timothée, Rodolphe. Grâce à vous, je garde le cap vers l'essentiel. Vous supportez le rythme, les absences, les crises de nerfs contre R ou Endnote le soir ou le week-end, les projets dont les buts vous sont parfois obscurs. Merci à vous trois pour votre présence, votre patience, votre soutien, votre amour indéfectibles et tous ces merveilleux moments de qualité passés ensemble. Je suis fière d'être votre maman et votre épouse et vous aime infiniment.

Les parcours sinueux sont ceux qui atteignent les sommets

(Jean-Charles Ducoulombier)

et je rajouterais : *on n'y arrive jamais seul(e) !*

Merci à tous !

Valorisation scientifique liée au travail de recherche en lien avec la thèse

Publications en lien avec le travail doctoral

E.Walter-Nicolet, C.Flamant, M.Negrea et al: Premedication before tracheal intubation in French neonatal intensive care units and delivery rooms. *Arch Pediatr* 2007;14:144-49.

Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V et al. Pain management in the newborn. *Paediatric Drugs* 2010;12(6):353-65.

Walter-Nicolet E, Zanichelli C, Coquery S, Cimerman P. Implementation of a specific premedication protocol for tracheal intubation in the delivery room. Practice in two level-III hospitals. *Arch Pediatr* 2014;21(9):961-7.

Cet article a fait l'objet d'un éditio (Milési C. Est-il acceptable qu'en 2014, trois quarts des nouveau-nés soient intubés sans aucune sédation en salle de naissance ? *Arch Pediatr*. 2014;21(9):929-31)

Walter-Nicolet E, Calvel L, Gazzo G, Poisbeau P, Kuhn P. Neonatal Pain, still searching for the optimal approach. *Curr Pharm Des.* 2017;23(38):5861-5878.

Communications orales ou par poster

Pratiques de prémédication avant intubation en SDN dans la cohorte EPIPAGE 2 – Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (JFRN), décembre 2019.

Pratiques de prémédication avant intubation trachéale en réanimation néonatale en France en 2011 (EIPPAIN-2) et comparaison à 2005 (EIPPAIN-1). Congrès des Sociétés Françaises de Pédiatrie (SFP), Mai 2021 - JFRN, décembre 2021.

Conséquences à long terme de la douleur et de la sédation-analgésie en période néonatale – Symposium – Orateur invité, JFRN, décembre 2022.

Sédation-analgésie pour l'intubation en salle de naissance, médicaments et procédures – Orateur invité, demi-journée du Groupe d'Etude en Néonatalogie d'Ile-de-France – Thème « Innovations en salle de naissance », janvier 2022.

Early exposure to opioids and midazolam and neurodevelopmental outcomes at age 5: results from the EPIPAGE-2 cohort study – Congrès des sociétés européennes de néonatalogie (JENS,

Joint European Neonatal Societies) – Rome, Italie – Session poster avec communication courte, septembre 2023.

Exposition aux opiacés et au midazolam en période néonatale et devenir neurodéveloppemental à 5 ans – Communication orale aux JFRN, décembre 2023.

Articles originaux présentés dans la thèse

Elizabeth Walter-Nicolet, Laetitia Marchand-Martin, Andrei Scott Morgan et al. Neonatal exposure to opioids and midazolam and neurodevelopment at age 5 ½ in very preterm infants. Soumis à *Lancet Regional Health-Europe*.

Walter-Nicolet E, Courtois E, Milesi C, et al. Premedication practices for delivery room intubations in premature infants in France: Results from the EPIPAGE 2 cohort study. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215150.

E Walter-Nicolet, L Marchand-Martin, I Guellec et al. Premedication practices for neonatal tracheal intubation: Results from the EIPPAIN-2 prospective cohort study and comparison with EIPPAIN-1. *Pediatric Neonatal Pain* 2021;3(2):46-58.

X.Durrmeyer, E.Walter-Nicolet, C.Chollat et al. Premedication before laryngoscopy in neonates: evidence-based statement from the French Society of Neonatology (SFN). *Front Pediatr* 2023 Jan 4;10:1075184 (1er autorat partagé).

Bourses de recherche et prix obtenus pour les travaux entrepris

Deux bourses de recherche d'un montant de 12 000€ chacune, m'ont été octroyées par la fondation APICIL :

- L'une pour le travail de mémoire de Master 2 (Methodologie et statistiques en recherche biomédicale) mené sur les pratiques de prémédication avant intubation trachéale en réanimation dans la cohorte EIPPAIN-2 (Année 2019-2020).
- L'autre pour mon travail doctoral et l'étude sur le devenir neurodéveloppemental à 5 ½ ans des enfants de la cohorte EPIPAGE 2 exposés aux opiacés et au midazolam en période néonatale (années 2021-2023).

Lauréate d'un des trois prix de l'appel à projet « Douleur de l'enfant » de la fondation APICIL en décembre 2016 : attribution de 25 000€ pour financer la validation de l'échelle EVENDOL chez le nouveau-né à terme.

Prix « Meilleur abstract » au congrès des JFRN 2023 pour l'abstract « Exposition aux opiacés et au midazolam en période néonatale et devenir neurodéveloppemental à 5 ans » a été sélectionné parmi les 10 meilleurs soumis au congrès. Une bourse de recherche de valorisation internationale d'un montant de 2000 € m'a été attribuée. Un abstract a été soumis et accepté pour une présentation orale lors du congrès de *l'European Academy of Pediatric Societies (EAPS)* qui se tiendra à Vienne (Autriche) en octobre 2024.

Autres

21-22/11/16 : responsable de l'organisation scientifique du congrès du Groupe d'Etudes en Néonatalogie d'Ile-de-France sur le thème de la douleur du nouveau-né.

Composition du comité scientifique et organisation de 5 tables rondes dont une sur la sédo-analgésie avant accès aux voies aériennes supérieures et l'autre sur les conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux sédatifs et antalgiques en période néonatale.

Table des matières

INTRODUCTION	18
PREMIERE PARTIE – SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE	24
1. LA DOULEUR DU NOUVEAU-NE	24
1.1 HISTORIQUE : DE L'ANTIQUITE A NOS JOURS	24
1.2 CONSEQUENCES A LONG TERME DE LA DOULEUR EN PERIODE NEONATALE	29
1.2.1 EFFETS NEUROENDOCRINIENS	31
1.2.2 MODIFICATIONS DE LA PERCEPTION DOULOUREUSE ULTERIEURE	33
1.2.3 MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET SOMATISATION ULTERIEURES	34
1.2.4 EFFETS A LONG TERME DE LA DOULEUR SUR LE NEURODEVELOPPEMENT	36
2. CONSEQUENCES NEURODEVELOPPEMENTALES D'UNE EXPOSITION AUX ANTALGIQUES ET AUX SEDATIFS EN PERIODE NEONATALE	41
2.1. CONSEQUENCES NEURODEVELOPPEMENTALES D'UNE EXPOSITION AUX OPIACES	43
2.1.1. CONSEQUENCES CEREBRALES ET NEURODEVELOPPEMENTALES APRES UNE EXPOSITION A LA MORPHINE	44
2.1.2. CONSEQUENCES NEURODEVELOPPEMENTALES APRES UNE EXPOSITION AU FENTANYL ET AU SUFENTANIL	49
2.2. CONSEQUENCES NEURODEVELOPPEMENTALES D'UNE EXPOSITION AUX BENZODIAZEPINES	51
2.3. CONSEQUENCES NEURODEVELOPPEMENTALES D'UNE EXPOSITION A UNE ASSOCIATION OPIACES-BENZODIAZEPINES	52
2.4. CONSEQUENCES NEURODEVELOPPEMENTALES D'UNE EXPOSITION A LA KETAMINE	54
2.5. CONSEQUENCES NEURODEVELOPPEMENTALES D'UNE EXPOSITION AU PROPOFOL	55
3. ILLUSTRATION D'UN DILEMME : SEDATION-ANALGESIE AVANT UN ACCES AUX VOIES AERIENNES SUPERIEURES	56
3.1. LES DIFFERENTS MODES D'ACCES AUX VOIES AERIENNES SUPERIEURES CHEZ LE NOUVEAU-NE	57
3.2. ETATS DES LIEUX ET EVOLUTION DES PRATIQUES	58
3.2. LES MEDICAMENTS CIBLES ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES	64
3.2.1 LES OPIACES	66
3.2.2. SEDATIFS – MIDAZOLAM	67
3.2.3. LES ANESTHESIQUES NON MORPHINIQUES : PROPOFOL, KETAMINE	67
3.2.4. LES CURARES	68
DEUXIEME PARTIE – METHODOLOGIE	70
1. SOURCES DES DONNEES	70
1.1 EPIPAGE-2	70
1.2 EIPPAIN-2	71
2. METHODES STATISTIQUES	71

2.1 LA PONDERATION	71
2.2 L'IMPUTATION MULTIPLE	72
2.3 LES MODELES DE REGRESSION LOGISTIQUE MULTINIVEAUX ET GEE	74
2.4 LE SCORE DE PROPENSION	75
TROISIEME PARTIE – RESULTATS	79
<hr/>	
DEVENIR NEURODEVELOPPEMENTAL A 5 ½ ANS DES ENFANTS GRANDS PREMATURES DE LA COHORTE EPIPAGE-2 EXPOSES A DES OPIACES ET/OU DU MIDAZOLAM EN PERIODE NEONATALE	79
PREMEDICATION AVANT INTUBATION TRACHEALE EN SALLE DE NAISSANCE – RESULTATS DE LA COHORTE EPIPAGE-2	122
PRATIQUES DE PREMEDICATION POUR L'INTUBATION TRACHEALE – RESULTATS DE LA COHORTE PROSPECTIVE EIPPAIN-2 ET COMPARAISON A EIPPAIN-1	145
PRATIQUES DE PREMEDICATION AVANT LARYNGOSCOPIE – RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE NEONATOLOGIE	170
SYNTHESE – IMPLICATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE	221
<hr/>	
EXPOSITION AUX ANTALGIQUES, SEDATIFS ET ANESTHESIQUES EN PERIODE NEONATALE	221
SEDATION-ANALGESIE AVANT ACCES AUX VOIES AERIENNES SUPERIEURES	224
PERSPECTIVES	227
<hr/>	
EVALUATION DE LA DOULEUR EN MATERNITE	227
EPIDEMIOLOGIE DE LA DOULEUR EN MATERNITE, SALLE DE NAISSANCE ET SUITES DE NAISSANCE	230
IMPLEMENTATION DES BONNES PRATIQUES DE SEDO-ANALGESIE AVANT ACCES AUX VOIES AERIENNES SUPERIEURES – ETUDE SUPREMENEO	231
VALIDATION DU SCORE TRACHEA DANS L'ETUDE EIPPAIN-2	231
ANALYSE DU DEVENIR NEURODEVELOPPEMENTAL A 2 ANS ET 5 ANS DES ENFANTS DE LA COHORTE EPIPAGE-2 NES AVANT 32 SA ET EXPOSES AU PARACETAMOL INTRAVEINEUX DURANT LE SEJOUR EN USI	232
COMITE DE SURVEILLANCE DE L'ETUDE DIVINEO	232
ORGANISATION DE LA DEMI-JOURNEE DU GROUPE D'ETUDES EN NEONATOLOGIE D'ILE-DE-FRANCE	233
ETUDE QUALITATIVE SUR LA PERCEPTION DES SOIGNANTS DU GESTE « LARYNGOSCOPIE »	233
PARTICIPATION A L'AXE 3 DE LA FUTURE EQUIPE OPPALE	233
CONCLUSION	234
<hr/>	
ANNEXE : PROTOCOLE SUPREMENEO	235
REFERENCES	238
<hr/>	

Table des illustrations

Figures et images

- FIGURE 1** : représentation schématique de l'environnement stressant d'un nouveau-né en unité de soins intensifs _____ **20**
- FIGURE 2** : Modèle bio-psycho-social des effets dans l'enfance de la douleur en période néonatale _____ **21**
- FIGURE 3** : Développement anatomique des connexions thalamocorticales et différenciation neuronale du cortex fœtal pendant la gestation _____ **30**
- FIGURE 4** : Vue d'ensemble du développement des voies de la nociception durant la gestation humaine et la maturation de l'activité cérébrale, et réponse comportementale à une stimulation nociceptive enregistrée chez le nouveau-né prématuré _____ **31**
- FIGURE 5** : Modèle schématique biopsychosocial des possibles liens entre douleur chez le nouveau-né prématuré et douleur à l'âge adulte _____ **40**
- FIGURE 6** : Répartition des traités et des non traités aux opiacés et/ou au midazolam avant appariement _____ **77**
- FIGURE 7** : Répartition des traités et des non traités aux opiacés et/ou au midazolam après appariement _____ **77**
- FIGURE 8** : différence standardisée des covariables du score de propension avant et après appariement _____ **78**
-
- IMAGE 1** : La circoncision de Jésus – Détail de peinture de Finsonius _____ **28**
- IMAGE 2** : La circoncision de Jésus – Détail de peinture de Leblanc _____ **28**
-
- Tableau
- TABLEAU** : principaux médicaments envisageables, seul ou en association, pour l'intubation non urgente _____ **65**

INTRODUCTION

La douleur en période néonatale a longtemps été niée et insuffisamment voire non traitée. L'accroissement des connaissances anatomiques et neurophysiologiques à la fin du 19^e siècle-début du 20^e, conférant au nouveau-né une forme d'insensibilité du fait de l'immaturation de son système nerveux, a paradoxalement enfermé le corps médical dans un certain déni, refusant à l'*infans*, « celui qui ne parle pas », la possibilité de souffrir. Les travaux fondateurs d'Anand, anesthésiste pédiatre américain, publiés en 1987 (K. J. Anand & Hickey, 1987; K. J. Anand, Sippell, & Aynsley-Green, 1987) ont levé le voile sur certaines pratiques que l'on peut juger ancestrales aujourd'hui, mais qui semblaient jusque-là être justifiées (Rodkey & Pillai Riddell, 2013; Unruh, 1992).

Si la douleur du nouveau-né est aujourd'hui reconnue, elle est encore bien souvent insuffisamment prévenue, évaluée et traitée quel que soit le niveau de développement des pays concernés (Carbajal et al., 2015; Carbajal et al., 2008; Cignacco et al., 2009; Cruz, Fernandes, & Oliveira, 2016; Kyololo, Stevens, & Songok, 2021; Luo et al., 2023; C. McPherson & Inder, 2017).

Tous les nouveau-nés sont, à un moment ou l'autre de leurs premiers jours de vie, exposés à la douleur. Cette douleur peut être liée à l'accouchement lui-même si ce dernier est traumatique ou bien à une cause organique malformative ou autre ou bien encore à une prématurité, exposant le nouveau-né malade à des soins invasifs et douloureux nécessaires à sa survie (E Walter-Nicolet, 2018). Même le nouveau-né bien portant n'échappe pas à au moins un soin invasif, le test de Guthrie, en maternité (E. Walter-Nicolet, Annequin, Biran, Mitanchez, & Tourniaire, 2010). La douleur induite par ces gestes est parfois intense et prolongée et doit être prévenue et traitée mais c'est encore insuffisamment le cas (Carbajal et al., 2015; Cruz et al., 2016; Luo et al., 2023). L'étude EPIPAIN-1 (Epidemiology of Procedural Pain In Neonates) réalisée dans les services de réanimation néonatale et pédiatrique d'Ile-de-France en 2005 a montré que 79% des gestes douloureux étaient réalisés sans analgésie spécifique (Carbajal et al., 2008). Une récente étude chinoise a classé les 15 gestes invasifs les plus fréquemment réalisés en trois catégories selon l'intensité de la douleur provoquée (intense, légère à modérée, pas de douleur) (Luo et al., 2023). Bien qu'une douleur légère à modérée ou intense était présente pour plus de 90% des gestes, celle-ci n'était pas ou insuffisamment prévenue ni traitée (Luo et al., 2023). Dans ces diverses études, les gestes les plus fréquemment réalisés étaient les effractions cutanées (ponctions veineuses et capillaires, injections sous-cutanées ou intra-musculaires, pose

de cathéter central, etc.), les aspirations oro/naso-pharyngées et trachéales, et les retraits d'adhésifs (Carbajal et al., 2008; Luo et al., 2023). Ces gestes invasifs sont le plus souvent réalisés par les infirmiers et la douleur induite peut être facilement prévenue par des moyens non pharmacologiques, bien que ces derniers soient encore insuffisamment utilisés (Courtois, Cimerman, et al., 2016; Courtois, Droutman, et al., 2016; Luo et al., 2023). D'autres sont plus invasifs et souvent réalisés par des médecins. L'un des gestes invasifs fréquents réalisés en réanimation néonatale est la laryngoscopie en vue d'une intubation trachéale ou de l'instillation de surfactant exogène. Ce geste est douloureux et s'accompagne d'effets délétères immédiats et à long terme lorsqu'il est réalisé chez un patient vigile ou insuffisamment endormi (Carbajal, Eble, & Anand, 2007; Sara K. Neches et al., 2023). Une sédo-analgésie préventive est la règle chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte mais beaucoup plus aléatoire chez le nouveau-né (Foglia et al., 2019; Mari et al., 2019). L'analyse des données de l'étude EPIPAIN-1 a montré qu'une sédo-analgésie spécifique était réalisée pour 56% des intubations trachéales sans que des facteurs associés à l'utilisation ou non d'une sédo-analgésie aient pu être identifiés (Durrmeyer et al., 2013). En 2011, dans l'étude EPIPAIN-2, ce taux était à 47% (E. Walter-Nicolet et al., 2021). Les facteurs associés à une sédo-analgésie avant le geste étaient une intubation non urgente, un protocole spécifique dans le service de réanimation et l'absence de sédation-analgésie continue (E. Walter-Nicolet et al., 2021). Un des freins possibles, mais difficilement évaluable, à l'utilisation d'une analgésie spécifique lors d'un geste douloureux est la crainte des effets indésirables immédiats et à long terme (Johnston & Kwon, 2018; Kingma, 2011).

Or, plusieurs études ont montré que la douleur en soi avait des conséquences à long terme sur le neurodéveloppement, en particulier si l'enfant est né prématurément (Brummelte et al., 2012; Coviello et al., 2018; Giordano et al., 2023; Melchior, Kuhn, & Poisbeau, 2022; Ranger et al., 2013; Vinall & Grunau, 2014; Walker, 2019). A cette douleur vont s'ajouter les effets néfastes de la séparation de l'enfant et ses parents et de l'environnement stressant des services de réanimation néonatale (Figure 1) (Melchior et al., 2022; Mooney-Leber & Brummelte, 2017). Prévenir et traiter la douleur et le stress sont donc indispensables. Cela impose d'agir sur l'environnement de ces patients, d'encourager et favoriser la présence continue des parents, mais aussi d'utiliser, dès que cela s'avère nécessaire, des traitements non pharmacologiques et pharmacologiques. Mais ces derniers, en particulier les sédatifs et les morphiniques, peuvent eux aussi avoir des effets délétères sur le cerveau en développement et les données publiées dans ce domaine sont contradictoires et encore insuffisantes (de Tristan et al., 2021; Luzzati et al., 2023; C. McPherson & Grunau, 2022; Puia-Dumitrescu et al., 2021; Roze et al., 2008;

Selvanathan et al., 2023; Szatkowski, Sharkey, Budge, & Ojha, 2023; Tauzin et al., 2021). Ces enfants, nés à des âges gestationnels différents, exposés à de multiples agressions stressantes et douloureuses dès la naissance, mais aussi aux complications liées à la prématurité, vont ensuite grandir dans des milieux socio-économiques variés avec leur propre trajectoire de développement. Faire la part des choses des effets des expositions multiples auxquelles ils sont soumis et leur neurodéveloppement ultérieur est très difficile (Figure 2) (R. Grunau, 2002). Pour des raisons éthiques, il n'est pas possible de réaliser des études randomisées affectant de façon aléatoire ces expositions. Seules des études en population ou des analyses secondaires d'essais randomisés, vont permettre de décrire les pratiques, rechercher des facteurs associés à ces pratiques et/ou des associations entre une exposition et le devenir ultérieur de l'enfant.

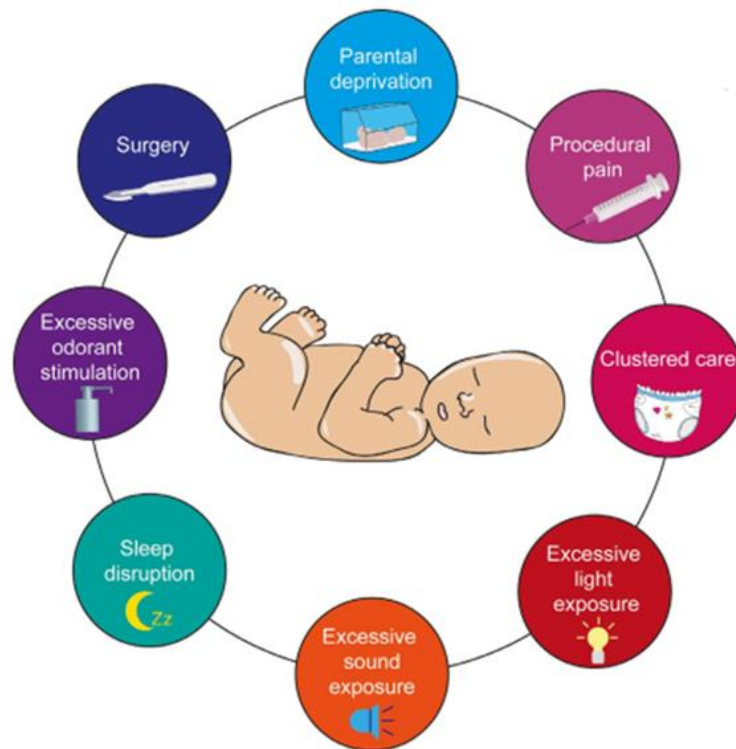


Figure 1. Représentation schématique de l'environnement stressant d'un nouveau-né en unité de soins intensifs (Melchior et al., 2022).

Reproduction avec autorisation de l'auteur.

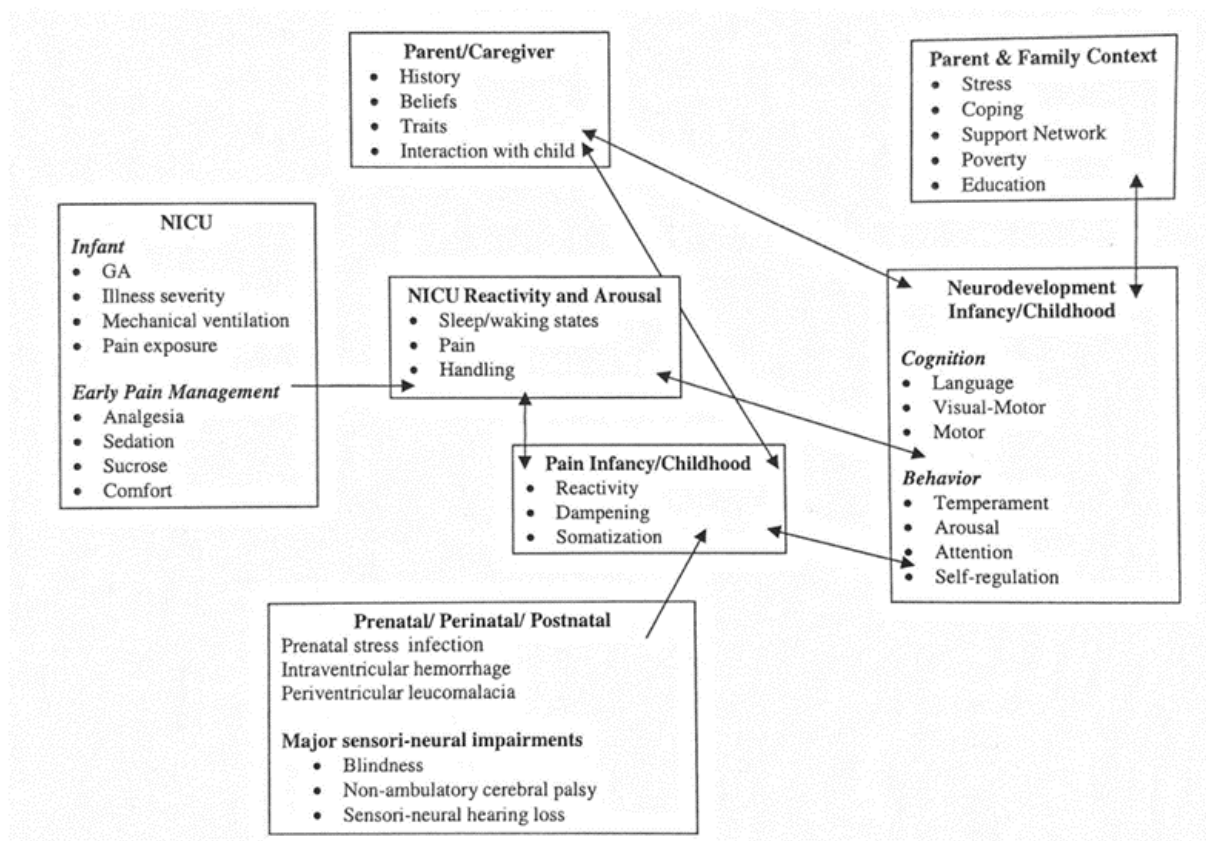


Figure 2. Modèle bio-psycho-social des effets dans l'enfance de la douleur en période néonatale (R. Grunau, 2002).

Reproduction avec autorisation de l'auteur.

Les objectifs de cette thèse sont triples :

- Etudier l'association entre une exposition aux opiacés et aux sédatifs en période néonatale et le neurodéveloppement à 5 ½ ans d'enfants nés grands prématurés ;
- Décrire les pratiques de sédo-analgésie avant une intubation trachéale - Etudier les facteurs associés à sa réalisation ou non chez le nouveau-né ;
- Proposer un guide des bonnes pratiques pour la sédo-analgésie de ce geste.

Cette thèse s'articule en quatre parties.

La première partie est une revue de la littérature, abordée selon trois axes :

- La douleur en période néonatale : historique de la prise en charge de la douleur et synthèse des conséquences à long terme de la douleur sur le cerveau en développement ;
- Les conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux opiacés et sédatifs en période néonatale ;
- La problématique plus spécifique de la prise en charge de la douleur liée à l'accès aux voies aériennes supérieures et la laryngoscopie.

La deuxième partie présente la méthodologie employée pour mener les travaux de recherche : les sources des données (les deux cohortes prospectives EPIPAGE-2 (EPIdémiologie des Petits Ages Gestationnels) et EIPPAIN-2 (EPIdemiology of Procedural Pain In Neonates) ainsi que certaines méthodes statistiques utilisées dans les analyses.

La troisième partie présente trois travaux de recherche et les recommandations de bonne pratique qui y sont associées :

- La première étude (article soumis à la revue *JAMA Network Open*) présente le devenir neurodéveloppemental à 5 ½ ans des enfants de la cohorte EPIPAGE 2 exposés aux opiacés et au midazolam en période néonatale ;
- Deux études dont les objectifs étaient de décrire les pratiques de sédo-analgésie en salle de naissance (2^e article) et en réanimation néonatale (3^e article) à partir des données de deux études françaises en population, EPIPAGE 2 (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels) et EIPPAIN-2 respectivement. Dans ce dernier travail, nous avons également comparé les résultats obtenus à ceux d'EIPPAIN-1 ;
- Le 4^e article présente des recommandations de bonnes pratiques basées sur les preuves pour la sédo-analgésie avant une laryngoscopie. Cette publication est le fruit d'un travail collaboratif du groupe « Douleur » de la Société Française de Néonatalogie.

La quatrième partie fait la synthèse des résultats obtenus et ouvre sur les implications pour la pratique clinique, les perspectives et projets ultérieurs.

PREMIERE PARTIE – SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

1. La douleur du nouveau-né

1.1 Historique : de l'Antiquité à nos jours

La prise en compte par la médecine moderne de la réalité de la douleur du nouveau-né est récente et remonte à la fin des années 1980. C'est en effet suite à la dénonciation par des parents (Harrison, 1986; Lawson, 1986), reprise par la presse écrite américaine (Boffey, 1987; Rovner, 1986), de « pratiques dignes du troisième Reich » (Wei, 2016) pour des chirurgies néonatales réalisées sous curares seuls, puis aux travaux fondateurs d'Anand en 1987 (K. J. Anand & Hickey, 1987; K. J. Anand et al., 1987) qu'une prise de conscience émerge et que de nombreux travaux sont entrepris sur la douleur du nouveau-né et ses conséquences. Jusqu'à cette date, la douleur de l'enfant et du nouveau-né en particulier, était le plus souvent ignorée voire niée, l'objectif prioritaire étant de « sauver la vie » de ces enfants (McGrath, 2011; McGrath & Unruh, 2002).

La douleur a longtemps été considérée comme un événement mystérieux, associée à des démons ou aux dieux, et dont on tâchait de se débarrasser par des incantations, des envoutements, des traitements purificateurs, etc. Hippocrate vers l'an 400 avant Jésus-Christ définit la souffrance comme un état allant à l'encontre de l'harmonie naturelle traduisant un déséquilibre de l'organisme (Soyer-Courtioux, 2001). Aristote et Platon essaient d'en comprendre les mécanismes et considèrent la douleur comme une émotion « perçue par le cœur » (Soyer-Courtioux, 2001). Aux premiers siècles de notre ère, Dioscoride (1^{er} siècle) classe dans *De materia medica* des remèdes « antalgiques » comme le pavot, puis Galien (environ 129-216) localise la douleur dans le cerveau et la classe comme une sensation (Lorin F, 2020; Soyer-Courtioux, 2001). Il utilise l'opium, dérivé du pavot, dans un mélange alors appelé *Thériaque* contenant de nombreuses autres substances, et dont plusieurs variantes seront utilisées jusqu'au 18^e siècle (Mainardi, 2017). Au Moyen-Age, la transmission du savoir se poursuit et l'opium comme d'autres médicaments « anodins » (du Grec « anodynos » (An=sans - Odynê=douleur)) sont utilisés. Mais, en Europe occidentale, le christianisme change la perception de la douleur qui est alors perçue comme un châtement ou un moyen de rédemption et ne doit donc plus être combattue (Lorin F, 2020; Mainardi, 2017; Piguet, 2017). A la même époque, dans le monde musulman, Ibn Sina, connu en Occident sous le nom d'Avicenne (980-1037) fait de nombreuses descriptions de la physiologie de la douleur et de l'antalgie. La douleur devient alors un

symptôme qui aide à poser un diagnostic et peut être soulagée par l'usage de l'opium (Lorin F, 2020).

La Renaissance voit le développement de la médecine notamment grâce aux progrès en anatomie (Lorin F, 2020). Ainsi Descartes (1596-1650) décrit-il la douleur comme « un signal précis qui est conduit, de la périphérie, par exemple le pied, au cerveau pour l'avertir et lui faire faire quelque chose pour éviter la douleur ». Paré (1510-1590), Paracelse (1493-1541, père du *Laudanum*) et Sydenham (1624-1689, surnommé « l'Hippocrate anglais ») développent des techniques chirurgicales et l'utilisation de la *Thériaque*, de l'opium et du *Laudanum* à visée antalgique (Lorin F, 2020). Au 19^e siècle, de nouvelles techniques antalgiques font leur apparition : prémices de l'hypnose par Mesmer (1734-1815) en 1810, utilisation du protoxyde d'azote (1828), du chloroforme (1831) puis de l'éther (1846, année de la première intervention sous anesthésie générale réalisée avec succès à Boston) (Soyer-Courtioux, 2001). En 1847, en France, l'Académie de médecine et l'Académie des Sciences autorisent l'utilisation d'antalgiques lors des actes chirurgicaux, l'anesthésie générale étant acquise au sein du corps des chirurgiens parisiens au début des années 1860 (Nardin, 2007). Ce sont les guerres de 1870 puis de 1914-1918 qui vont permettre un développement majeur des techniques antalgiques, contemporain des progrès de la chirurgie. Mais ce n'est qu'en 1979 que l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP, International Association for Study of Pain) définit cette dernière, reprenant les idées de Galien et d'Aristote : « la douleur est une expérience sensorielle et une émotion désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes » (IASP, 1979).

Et l'enfant dans tout ça ?

Pendant longtemps, l'enfant a été considéré comme une ébauche de l'homme, un être organique, immature, qui se développe jusqu'à devenir adulte (Unruh, 1992). Les représentations de l'enfant, et à fortiori du bébé douloureux, sont peu nombreuses et le plus souvent religieuses, illustrant la circoncision du Christ : on y voit parfois des adultes davantage préoccupés par le geste à réaliser, témoignant d'une certaine « cécité empathique transitoire » (Lombart, De Stefano, Dupont, Nadji, & Galinski, 2020), que par l'enfant lui-même, manifestant pourtant une douleur évidente (Images 1 et 2).

Au 19^e siècle, les connaissances neurophysiologiques des voies de la douleur sont encore embryonnaires. Les médecins sont bien souvent démunis face à l'enfant malade et douloureux.

Certains se servent de la douleur pour établir un diagnostic, d'autres tâchent d'épargner aux enfants les douleurs induites par les traitements prescrits :

- « L'homme souffrant accuse son mal, éclaire et dirige les recherches du médecin ; l'enfant malade est muet, taciturne ou maussade, difficile, impatient et le plus souvent il résiste plutôt qu'il ne se prête à toute investigation. C'est en quelque sorte pis que la médecine vétérinaire que l'on est appelé à faire auprès du jeune enfant » (Nardin, 2007).
- « L'expérience pratique, l'aptitude et l'habitude cliniques sont plus nécessaires avec l'enfant malade qu'avec les malades des autres âges ; il ne parle point ; il ne peut, il ne sait expliquer ses sensations ; il exprime imparfaitement ses maux, et le langage même de ses organes souffrants est trompeur » (Nardin, 2007).
- « [Le pansement] ne doit pas être trop fréquemment renouvelé, de façon à ne pas répéter trop souvent l'irritation nerveuse, l'agitation extrême dans laquelle le pansement plonge la plupart des enfants » (Nardin, 2007).

L'usage de l'anesthésie en pédiatrie au début des années 1860 est très aléatoire : « [...] si on a quelque douleur à leur causer, c'est dans le but de les guérir. La plupart [des enfants] doivent être opérés par surprise » (Nardin, 2007). Mais aussi : « le très jeune âge n'est pas une contre-indication : nous avons employé le chloroforme chez les sujets les plus jeunes » (Nardin, 2007). Certains sont même de farouches défenseurs de l'anesthésie chez les enfants de moins de deux ans : « Y a-t-il des contre-indications à l'usage des anesthésiques ? On a invoqué l'âge, déclarant que la première enfance et la vieillesse avancée étaient deux conditions qui s'opposaient à l'administration de ces agents. C'est là une affirmation nullement autorisée. [...]. Une semblable assertion est de nature à empêcher les médecins à avoir recours à l'éther, au chloroforme, etc, alors que ces agents pourraient faciliter leurs tâches et contribuer au salut de leurs malades » (Nardin, 2007).

A partir de 1872, Fleischig (1847-1929) qui étudie l'anatomie de l'embryon et de l'enfant nouveau-né, remarque l'existence de fibres myélinisées et d'autres immatures. Une connaissance plus fine de l'organisation du cerveau du nourrisson remet en cause l'interprétation habituelle des cris et pleurs des enfants, et par là-même l'utilisation de l'anesthésie : « Il est certain que chez eux la conscience n'existe pas, ou du moins n'existe que sous une forme imparfaite, et on peut se demander si la douleur non perçue par la conscience est encore de la douleur, si la sensibilité inconsciente est encore de la sensibilité, si, en d'autres termes, les cris et les mouvements de défense du nouveau-né, inconscient, ne doivent pas être

considérés seulement comme des réflexes, ne s'accompagnant peut-être pas de la sensation de la douleur, celle-ci n'étant en somme qu'une réaction cérébrale, psychique, se produisant en même temps que le réflexe médullaire, mais ne pouvant exister en dehors de la conscience, disparaissant quand celle-ci est abolie, et par conséquent n'existant pas chez un être qui en est encore dépourvu » (Nardin, 2007). Ces considérations ont perduré jusqu'à la fin du 20^e siècle et ont été des raisons du déni de la réalité de la douleur du nouveau-né (Rodkey & Pillai Riddell, 2013; Unruh, 1992).

En 1950, l'école de Liverpool préconise d'opérer les nourrissons sous curare seul afin d'obtenir seulement une immobilisation, se justifiant par le fait que les bébés ne ressentent pas la douleur et que la mortalité opératoire est attribuée aux anesthésiques volatiles de l'époque (Soyer-Courtioux, 2001). Le Pr Alagille (1925-2005) relate dans ses mémoires publiées en 1992 ce qu'il a entendu au début de ses études dans les années 50 : « Les bébés ne souffrent pas : lorsqu'ils crient c'est de colère, de faim, de soif, ou bien encore « pour rien ». De toute façon, c'est bon pour eux : comme leur premier cri à la naissance, cela déplisse leurs alvéoles pulmonaires et améliore leurs capacités respiratoires (Alagille, 1992).

Ces certitudes scientifiques sur l'immaturation du système nerveux du nouveau-né et sa supposée absence de conscience, à une époque où la toute-puissance et la suprématie médicales s'imposaient peu à peu, ont jeté un voile opaque sur l'observation clinique et la sensibilité médicale, fermant ainsi la porte au bon sens (McGrath & Unruh, 2002). Le nouveau-né, étant considéré comme un être ne ressentant pas la douleur et manifestant uniquement des réactions réflexes, pouvait subir des chirurgies sans ou avec une anesthésie minimale (Wesson, 1982). Cette attitude a perduré jusqu'en 1987 et la publication fondatrice d'Anand montrant les effets délétères d'une chirurgie néonatale sans anesthésie (K. J. Anand et al., 1987). Depuis, de très nombreux travaux ont montré la réalité de la douleur du nouveau-né, la nécessité de l'évaluer, la prévenir et la traiter, ainsi que les conséquences à long terme de la douleur en période néonatale. L'IASP a d'ailleurs modifié et complété en 2020 la définition initiale de la douleur, ajoutant entre autres l'item suivant : « L'expression verbale de la douleur n'est qu'un des nombreux moyens d'exprimer une douleur ; l'incapacité à communiquer ne doit pas faire nier et retirer à un être humain la possibilité de faire l'expérience de la douleur » (Raja et al., 2020). C'est une certitude aujourd'hui que le nouveau-né, même extrême prématuré, est capable de percevoir, ressentir et mémoriser la douleur (K. J. Anand & Carr, 1989; Fitzgerald & Walker, 2009; E. Walter-Nicolet, Calvel, Gazzo, Poisbeau, & Kuhn, 2017).



Image 1. La circoncision de Jésus – Détail de peinture de Finsonius réalisée vers 1615 (église Saint Nicolas des Champs, Paris 75003).



Image 2. La circoncision de Jésus – Détail de peinture de Leblanc réalisée vers 1635 (église de Boissy-Saint Léger (94)).

1.2 Conséquences à long terme de la douleur en période néonatale

Les circuits nociceptifs se mettent en place dès les premières semaines de gestation et sont établis et fonctionnels à la fin du 2^e trimestre-début du 3^e trimestre de grossesse chez l'Homme (Figures 3 et 4) (Falsaperla et al., 2022; Melchior et al., 2022; Thill, 2023). Pour autant, ces circuits de neurones immatures et très plastiques, dont la croissance, le développement et la maturation se poursuivent bien au-delà de la période néonatale, sont très vulnérables, en particulier au stress oxydatif, et ce d'autant plus que l'enfant est né prématurément (Melchior et al., 2022; Thill, 2023). En effet, du fait de l'immaturité de leurs récepteurs périphériques, les nouveau-nés prématurés ont un seuil de perception plus bas, une discrimination imparfaite et de ce fait, une sensibilité accrue aux stimuli nociceptifs mais aussi non nociceptifs (Casavant et al., 2019; Melchior et al., 2022; Porter, Wolf, & Miller, 1998). Leurs mécanismes d'inhibition, également immatures, sont moins développés que chez le nouveau-né à terme (Field, 2017; Fitzgerald & Walker, 2009). La charge allostatique est donc majeure chez ces enfants chez qui la réponse au stress peut être activée en permanence, exacerbant ainsi l'effet de la douleur sur le cerveau en développement (Casavant et al., 2019; McEwen, 1998).

La douleur en période néonatale, surtout si elle est répétée et prolongée, peut entraîner sur le long terme : une modification de la réponse physiologique au stress, une modification de la perception sensorielle, une modification du comportement face à une situation douloureuse ultérieure et des altérations de la microstructure cérébrale, entraînant une altération du développement neurologique, comportemental et cognitif ultérieur (Field, 2017; Christopher McPherson, Miller, El-Dib, Massaro, & Inder, 2020; Walker, 2019; Williams & Lascelles, 2020).

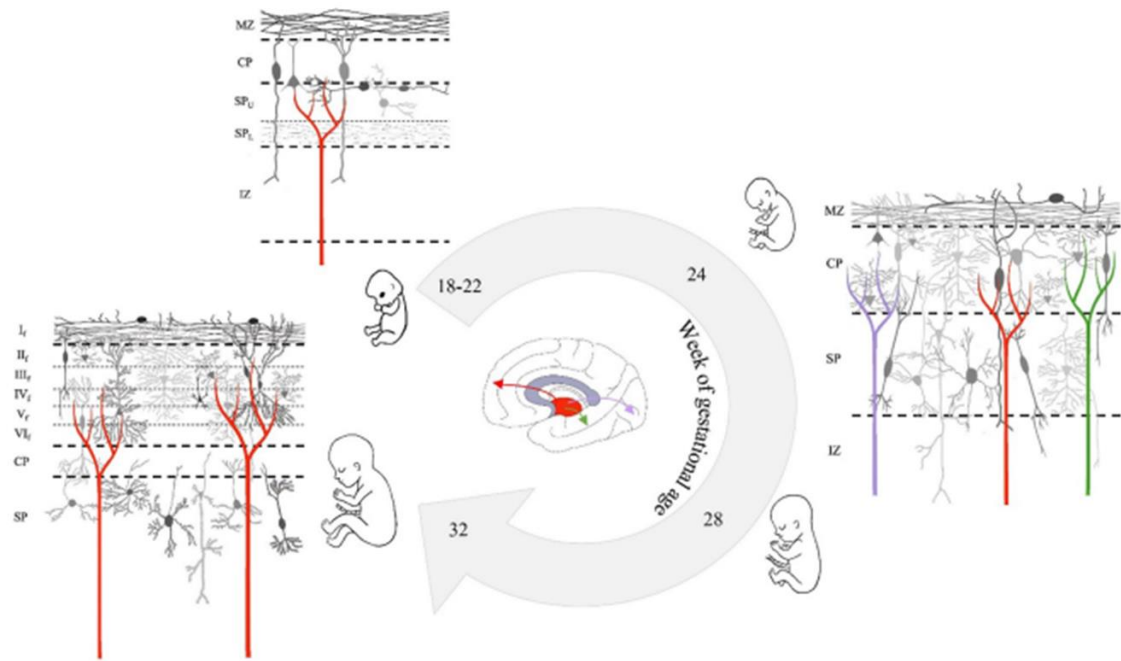


Figure 3. Développement anatomique des connexions thalamocorticales et différenciation neuronale du cortex fœtal pendant la gestation. D'après Falseperla et al, 2022

A 18-22 semaines d'aménorrhée (SA), le cortex est organisé en zone marginale (MZ), couche corticale (CP), sous-couche (SP) divisée en portions supérieure (SP_U) et inférieure (SP_I), zone intermédiaire (IZ) et zones sous-ventriculaire et ventriculaire. Les afférences thalamocorticales à cet âge gagnent la zone SP et y restent jusqu'à 24 SA : SP est considéré comme un « compartiment d'attente » dans lequel les afférences s'accumulent de façon transitoire en attendant la différenciation corticale. A 24-28 SA, les afférences corticales gagnent la CP, y compris dans le cortex visuel et auditif, et établissent des synapses avec les neurones de la CP en cours de différenciation. A 32 SA, le cortex fœtal est identifiable en 6 couches, les afférences thalamiques s'allongent et colonisent les 6 couches où elles font synapses avec les neurones matures pourvus d'épines dendritiques.

Reproduction avec autorisation (licence Creative Commons) ¹

¹ <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

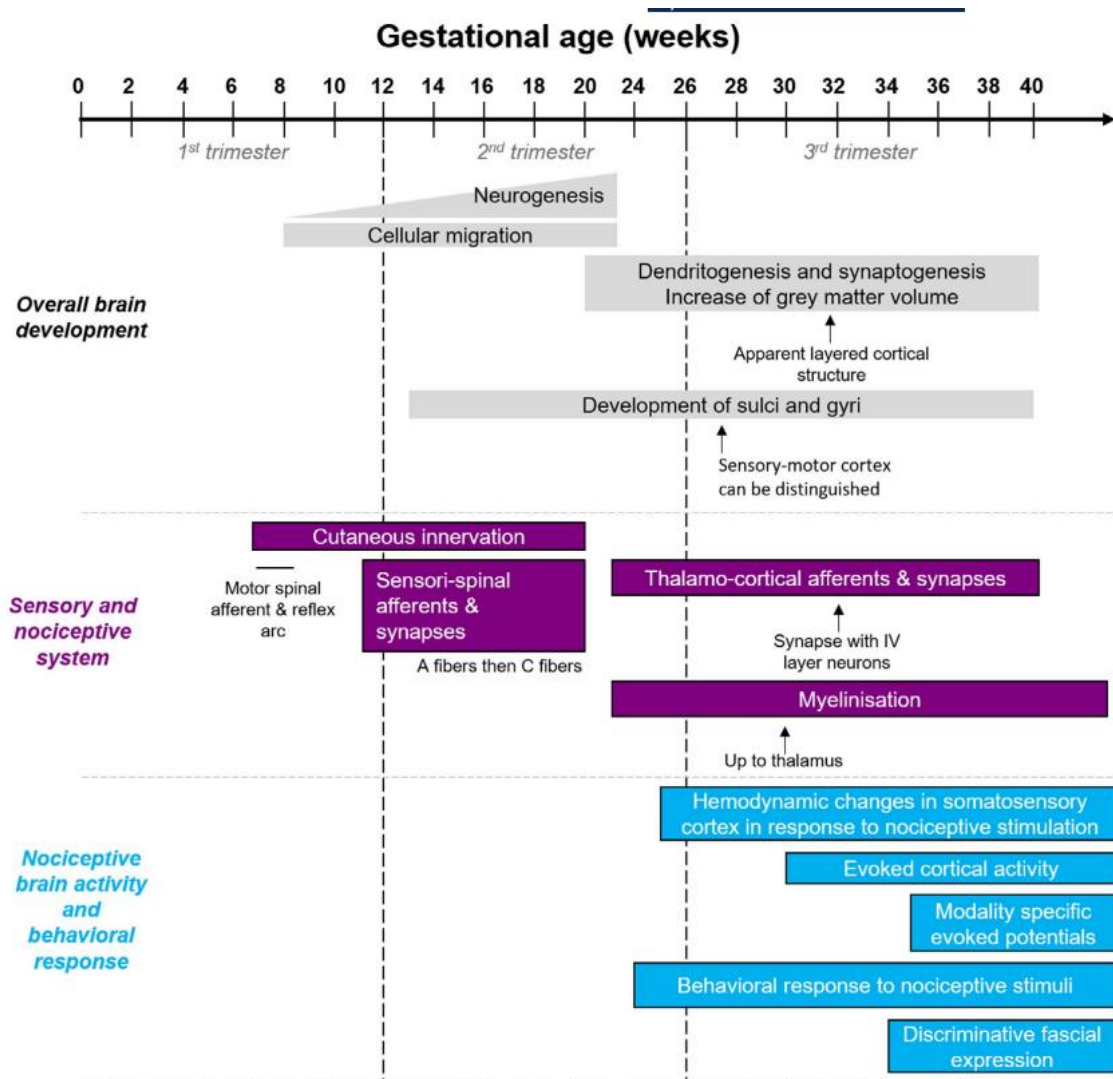


Figure 4. Vue d'ensemble du développement des voies de la nociception durant la gestation humaine et la maturation de l'activité cérébrale, et réponse comportementale à une stimulation nociceptive enregistrée chez le nouveau-né prématuré (Melchior et al., 2022).

Reproduction avec autorisation de l'auteur.

1.2.1 Effets neuroendocriniens

La douleur est un événement stressant pour l'organisme qui y répond en activant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (K. J. Anand & Carr, 1989; McEwen, 1998). Cette réponse est parfois exagérée et prolongée au-delà de l'événement stressant (Brummelte et al., 2011; R. E. Grunau et al., 2007; R. E. Grunau, Oberlander, Whitfield, Fitzgerald, & Lee, 2001; R. E. Grunau et al., 2009).

Une fréquence cardiaque plus haute au repos a été montrée chez 136 enfants nés extrêmes prématurés, préalablement exposés à des gestes douloureux répétés, à 32 semaines puis à 4 mois d'âge corrigé (R. E. Grunau et al., 2001; Oberlander et al., 2000). La réponse comportementale à une effraction cutanée était paradoxalement diminuée chez ces enfants, suggérant un état de stress permanent et une réponse altérée à ce dernier (R. E. Grunau et al., 2001). Les enfants qui avaient reçu un traitement par morphine avaient quant à eux des réponses comportementales adaptées (R. E. Grunau et al., 2001). Ce constat pourrait être en relation avec une anomalie dans la synthèse de cortisol.

Plusieurs études ont en effet montré une association entre le nombre des gestes douloureux en période néonatale et le taux de cortisol ultérieur dans les premiers mois de vie (R. E. Grunau et al., 2007; McLean et al., 2023; Provenzi et al., 2016). Une diminution significative du taux de cortisol salivaire a été montrée à 3 mois d'âge corrigé chez des enfants nés grands prématurés comparés à des enfants à terme témoins (R. E. Grunau et al., 2007; Provenzi et al., 2016) puis un taux plus élevé à 8 et 18 mois d'âge corrigé (R. E. Grunau et al., 2007). Une étude récente a comparé la cohorte historique (2003-2006) de Grunau (R. E. Grunau et al., 2007) à une cohorte plus récente (2006-2011) dans le même centre hospitalier et selon les mêmes modalités (McLean et al., 2023). Malgré un nombre de gestes invasifs significativement moindre entre les deux périodes, dans cette étude aussi le cortisol salivaire était plus élevé chez les nouveau-nés prématurés par rapport aux témoins nés à terme, témoignant d'une dysrégulation de l'axe HHS secondaire au stress subi en période néonatale (McLean et al., 2023).

Chez les enfants plus grands, il persiste une altération dans l'activité de l'axe HHS. Deux études de cohorte ont montré que des enfants anciens grands prématurés (24-32 SA) à l'âge de 6-7 ans avaient un taux de cortisol salivaire significativement plus bas que des témoins nés à terme (Brummelte et al., 2015; Watterberg et al., 2019). Ce taux était également significativement plus bas chez ceux qui avaient subi le plus de gestes douloureux en période néonatale (Brummelte et al., 2015), et restait élevé plus longtemps au décours d'un stress par rapport aux témoins à terme (examen clinique ou tests psychométriques) (Watterberg et al., 2019). Cela peut témoigner d'un possible défaut d'adaptation au stress et une « down-regulation » de l'axe HHS semblable à ce qui est décrit chez les personnes ayant un syndrome de stress post-traumatique (Mooney-Leber & Brummelte, 2017; Watterberg et al., 2019).

Or le cortisol module l'activité neuronale des régions cérébrales impliquées dans les apprentissages et la mémorisation (hippocampe, cortex frontal, amygdale) (Haley, Weinberg, & Grunau, 2006), et d'autres études, réalisées par la même équipe, ont montré une association

entre un nombre plus important de gestes douloureux en période néonatale, le taux de cortisol et un moins bon neurodéveloppement ultérieur (troubles cognitifs, de la mémorisation et de l'attention, troubles du comportement ou anxio-dépressifs) (Brummelte et al., 2012; Lowe et al., 2023; McLean et al., 2023; Ranger et al., 2013; Valeri, Holsti, & Linhares, 2015).

1.2.2 Modifications de la perception douloureuse ultérieure

Différentes associations entre la douleur en période néonatale et la perception somatosensorielle ultérieure ont été montrées, mais elles varient selon la population étudiée, l'âge à l'évaluation, le type et l'intensité des stimuli étudiés (Walker, 2019).

Une douleur intense ou répétée en période néonatale peut être associée à une hyperalgésie ultérieure, y compris chez le nouveau-né à terme (Taddio, Katz, Ilersich, & Koren, 1997; Taddio, Shah, Gilbert-MacLeod, & Katz, 2002). Ainsi dans une cohorte de 87 nouveau-nés à terme, ceux ayant subi une circoncision sans analgésie à la naissance (n=26) avaient un score de douleur significativement plus élevé lors d'une vaccination à 4 ou 6 mois de vie par rapport aux enfants non circoncis (n=32) et à ceux circoncis avec une analgésie (n=29) (Taddio et al., 1997). Dans une autre étude, 21 nouveau-nés à terme de mères diabétiques exposés à des glycémies capillaires au talon répétées durant les 36 premières heures de vie avaient une réponse comportementale exacerbée par rapport à 21 nouveau-nés à terme témoins lors du prélèvement veineux réalisé au dos de la main pour le dépistage sanguin après la 48^e heure de vie, et ce dès la phase de désinfection cutanée (Taddio et al., 2002). En revanche, la réponse à la douleur lors de l'injection intramusculaire de vitamine K réalisée juste après la naissance, chez des enfants indemnes de tout geste douloureux préalable, était comparable dans deux groupes d'enfants, l'un de nouveau-nés de mères diabétiques (n=12), l'autre de nouveau-nés témoins (n=12) (Taddio et al., 2002).

Aussi, dès les premiers jours de vie, y compris chez le nouveau-né à terme bien portant, on observe une anticipation à la douleur (mémorisation implicite) et une sensibilisation ultérieure, indépendamment de tout autre facteur de confusion.

Chez des enfants nés extrêmes ou grands prématurés, il a été décrit une association entre des douleurs répétées en période néonatale et des modifications des processus de traitement des stimulations sensorielles cutanées ultérieures (Hohmeister, Demirakça, Zohsel, Flor, &

Hermann, 2009; Hohmeister et al., 2010; McLean et al., 2021; Valeri et al., 2016; Vederhus et al., 2012).

La réponse à la douleur était exacerbée lors d'une ponction veineuse à l'âge de 6-7 ans chez 56 enfants nés grands prématurés (24-32 SA) ayant subi plus de gestes invasifs en période néonatale (Valeri et al., 2016). Une hyperesthésie thermique a aussi été décrite (Hermann, Hohmeister, Demirakça, Zohsel, & Flor, 2006; Vederhus et al., 2012) : à un âge médian de 18 ans, le retrait, après une immersion de la main dans l'eau glacée, était plus rapide chez 31 patients nés grands prématurés comparés à 28 témoins nés à terme (Vederhus et al., 2012). Une autre étude a comparé la sensibilité au chaud chez 59 patients entre 9 et 14 ans : 19 nés grands prématurés (24-32 SA), 20 nés à terme et hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) et 20 nés à terme témoins (Hermann et al., 2006). Les patients ayant été hospitalisés avaient significativement une sensibilité au chaud plus élevée que les témoins, sans différence entre les enfants nés à terme ou prématurément (Hermann et al., 2006). Paradoxalement, une hypoesthésie thermique au chaud et au froid a été montrée à 11 ans (n=43) puis à 18-20 ans (n=30) chez les survivants de la cohorte EPICure (étude de cohorte d'extrêmes prématurés de moins de 26 SA en 1995 (Costeloe, Hennessy, Gibson, Marlow, & Wilkinson, 2000) ayant subi une chirurgie en période néonatale (Walker et al., 2009; Walker et al., 2018). Ces modifications concernaient les stimuli thermiques et non mécaniques laissant suggérer une altération des fibres C d'origine centrale avec un impact potentiel sur la future réponse à la douleur de ces patients.

1.2.3 Modifications comportementales et somatisation ultérieures

Plusieurs études ont montré une association entre la survenue de somatisation ultérieure, de troubles émotionnels, anxiodépressifs ou du comportement dans l'enfance et le nombre de procédures douloureuses subies en période néonatale (R. V. E. Grunau, Whitfield, Petrie, & Fryer, 1994; Klein, Gaspardo, Martinez, Grunau, & Linhares, 2009; McLean et al., 2022; Ranger, Synnes, Vinall, & Grunau, 2014; Vinall, Miller, Synnes, & Grunau, 2013; Walker, 2019).

Deux études anciennes ont montré une association entre le nombre de procédures douloureuses subi en USI chez des nouveau-nés grands prématurés (24-32 SA) et un taux plus important de troubles anxiodépressifs et du comportement à l'âge de 18 mois (n=96) et 8 ans (n=101) (Ranger et al., 2014; Vinall et al., 2013). A 18 mois, le comportement et le niveau de stress des parents modulaient cette association : des parents soutenant et empathiques amélioraient

l'association négative entre douleur et comportement, tandis qu'un niveau de stress parental élevé augmentait la prévalence des troubles anxiodépressifs (Vinall et al., 2013).

Une étude longitudinale récente, réalisée par la même équipe que les deux précédentes, a étudié les associations entre la douleur en période néonatale, le comportement et le stress parental à 18 mois et 3 ans, et la survenue de troubles anxiodépressifs et du comportement chez 186 enfants nés entre 24 et 32 SA et suivis de la naissance à 8 ans (McLean et al., 2022). D'une part, un plus grand nombre de procédures douloureuses à la naissance était associé à plus de troubles anxiodépressifs et comportementaux ultérieurs, ces derniers augmentant entre 18 mois, 3 - 4 ½ et 8 ans. D'autre part, un stress parental plus élevé à 18 mois et un soutien parental moins rassurant et moins structurant (plus de stress, moins d'empathie, comportement intrusif) à 3 ans, étaient associés à plus de troubles anxio-dépressifs et du comportement à 8 ans (McLean et al., 2022).

De nombreuses études ont montré qu'un environnement parental favorable sur le plan socio-économique mais aussi psycho-affectif améliorait le neurodéveloppement et le comportement ultérieur des nouveau-nés, en particulier en cas de prématurité ou d'hospitalisation en période néonatale (Burnett, Cheong, & Doyle, 2018; Neel, Stark, & Maitre, 2018; Patra, Greene, Patel, & Meier, 2016; Pierrat et al., 2017; Pierrat et al., 2021; Shaw et al., 2023). Or la prématurité et/ou le séjour en USI sont des événements le plus souvent imprévus et génèrent un stress et un traumatisme parfois majeurs pour les parents qui sont à risque de troubles anxio-dépressifs voire de syndrome de stress post-traumatique ultérieurs, surtout étudié chez les mères (McKeown et al., 2023; Shaw et al., 2023; Shetty et al., 2024). L'environnement stressant des services de réanimation néonatale, la séparation précoce plus ou moins prolongée mais aussi le nombre de gestes invasifs et douloureux auxquels sont soumis leur(s) enfant(s) sont des facteurs associés à une fragilisation des liens affectifs et d'attachement pouvant avoir un impact sur la parentalité ultérieure et in fine sur le neurodéveloppement de l'enfant (Shaw et al., 2023; Vinall, Noel, Disher, Caddell, & Campbell-Yeo, 2018).

La séparation mère-enfant et la carence en soins maternels sont un stress pour le couple mère-enfant qui peut entraîner une altération dans le développement et le fonctionnement de l'axe HHS du nouveau-né et des zones cérébrales dont le développement est sensible aux hormones hypothalamo-cortico-surréaliennes (hippocampe, cortex frontal notamment) (Mooney-Leber & Brummelte, 2017). L'équipe de Poisbeau a également montré dans un modèle de raton qu'une séparation mère-nouveau-né répétée à la naissance, sans geste douloureux associé, induisait de façon durable une hypersensibilité nociceptive, des troubles de l'adaptation au stress, une hyper-anxiété et un déficit social (Melchior et al., 2022). Ces altérations, associées

à une réactivité neuro-inflammatoire importante dans les circuits de la douleur et un dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs, étaient en particulier liées à un déficit d'ocytocine, hormone de l'attachement par excellence (Melchior et al., 2018).

1.2.4 Effets à long terme de la douleur sur le neurodéveloppement

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études ont montré qu'une douleur répétée et/ou prolongée en période néonatale était associée à des anomalies neurodéveloppementales à long terme, secondaires à des altérations dans le développement de microstructures cérébrales (Brummelte et al., 2012; Chau et al., 2019; Cook et al., 2023; Doesburg et al., 2013; E. G. Duerden et al., 2018; E. G. Duerden et al., 2022; Giordano et al., 2023; R. E. Grunau et al., 2009; Ranger et al., 2013; Vinall & Grunau, 2014; Vinall et al., 2014; J. G. Zwicker et al., 2013).

Ces études incluait le plus souvent des enfants nés grands prématurés (moins de 32 SA) qui étaient comparés à enfants témoins nés à terme. La plupart de ces études a étudié le nombre d'effractions cutanées ou le nombre de jours cumulés de ventilation mécanique pendant le séjour en USI comme marqueur de douleur. L'association entre nombre de gestes douloureux et neurodéveloppement ultérieur, en tenant compte des facteurs de confusion associés potentiels, était ensuite mesurée, chez des enfants dont l'âge pouvait varier de 8 mois à 7-8 ans.

La première étude longitudinale publiée dans le domaine a montré une association entre un nombre d'effractions cutanées plus grand et de moins bons scores cognitif et moteur (Score de Bayley-2 (Bayley, 2005) à 8 et 18 mois d'âge corrigé chez 132 nouveau-nés prématurés nés à 32 SA, après ajustement à la gravité de la maladie, l'exposition postnatale à la morphine et aux corticostéroïdes (R. E. Grunau et al., 2009).

Une étude rétrospective récente sur des patients hospitalisés entre 2011 et 2015, s'est intéressée quant à elle à l'association d'une douleur de fond durant l'hospitalisation, mesurée par la N-PASS (Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale (Hummel, Puchalski, Creech, & Weiss, 2008)) et le neurodéveloppement, mesuré par un score de Bayley-3 (Bayley, 2005), à 12 mois d'âge corrigé chez 196 enfants nés entre 23 et 32 SA (n=105 dans le groupe « douleur » (score N-PASS ≥ 5)), n=91 dans le groupe « pas de douleur » (score N-PASS < 4)) (Giordano et al., 2023). Une exposition à une douleur modérée à sévère (score N-PASS ≥ 5) était associée à un moins bon score de Bayley-3 dans les domaines moteur et cognitif, après ajustement aux facteurs de confusion potentiels (Giordano et al., 2023).

Les autres études se sont principalement intéressées aux anomalies cérébrales qui pourraient, en partie du moins, expliquer une part des difficultés neurodéveloppementales ultérieures observées.

L'équipe de Grunau a la première montré une association entre le nombre de procédures douloureuses (effractions cutanées) et une réduction de la maturation et du volume des substances grise et blanche cérébrales (Brummelte et al., 2012). Dans cette étude prospective, 86 nouveau-nés entre 24 et 32 SA étaient inclus. Une IRM spectroscopique en 3-D et une IRM de diffusion étaient réalisées à deux temps de l'hospitalisation. L'un, dit précoce, à un âge médian corrigé de 32 SA, l'autre plus tardif à un âge médian corrigé de 40 SA. Cette étude suggérait que la douleur provoquée entraînait une hyperactivité de neurones immatures et la synthèse de substances cytotoxiques au niveau des structures sous-corticales, altérant ainsi la croissance axonale et l'établissement des connexions cortico-sous corticales (Brummelte et al., 2012). Une étude similaire contemporaine de la précédente a également montré une association entre des anomalies de maturation du tractus corticospinal et le nombre de procédures douloureuses (J. G. Zwicker et al., 2013).

Depuis, cette équipe a publié plusieurs autres études évaluant les associations entre les procédures douloureuses subies en période néonatale par des nouveau-nés grands prématurés entre 24 et 32 SA et le neurodéveloppement ultérieur :

- La dysmaturité associée à un plus grand nombre de procédures douloureuses était associée à une altération de l'activité cérébrale spontanée chez 54 enfants âgés de 7-8 ans (Doesburg et al., 2011), elle-même associée à de moins bonnes capacités visio-praxiques chez ces enfants (Doesburg et al., 2013).
- Un ralentissement de la croissance du périmètre crânien (n=78 enfants) (Vinall et al., 2012), un amincissement cortical dans une vingtaine de régions cérébrales, principalement des lobes frontaux et pariétaux (n=42 enfants) (Ranger et al., 2013) et un quotient intellectuel plus bas à l'âge scolaire (7-8 ans, n=50 enfants) (Vinall et al., 2014) ont aussi été montrés.
- Une étude plus récente a montré, chez des enfants de 8 ans (n=57), qu'un plus petit volume du système limbique (hippocampe, amygdale et thalamus) et des ganglions de la base (striatum et globus pallidus) était associé à un plus grand nombre de gestes douloureux en période néonatale (Chau et al., 2019).

Des anomalies de développement du thalamus et des projections thalamo-corticales ont aussi été montrées en lien avec le nombre de procédures douloureuses réalisées en période néonatale

(E. G. Duerden et al., 2018; E. G. Duerden et al., 2022). Or le thalamus est un noyau gris central et un relai essentiel dans l'intégration puis la transmission du signal douloureux entre la périphérie, la moëlle épinière et le cortex. Les premières afférences thalamo-corticales se mettent en place aux environs de 24 SA (Falsaperla et al., 2022; Melchior et al., 2022) pouvant notamment expliquer des anomalies dans la perception d'une douleur ultérieure en cas d'exposition trop précoce à la douleur (E. G. Duerden et al., 2022).

Enfin, des anomalies de la maturation et la croissance du cervelet, associées à des déficits cognitivo-moteurs ultérieurs, ont aussi été montrées chez des enfants de 18 mois (n=148) (Cook et al., 2023) à 7 ans (n=56) (Ranger et al., 2015) ayant été exposés à des gestes douloureux en période néonatale.

Un marqueur intéressant est le seuil du nombre de procédures douloureuses à partir duquel une association avec un moins bon neurodéveloppement a été observé. Ce nombre apparaît souvent comme étant aux environs de 70 (E. G. Duerden et al., 2018; Vinall & Grunau, 2014; Vinall et al., 2014). Or les études épidémiologiques publiées ont montré que le nombre médian de procédures douloureuses pendant un séjour en USI était souvent de 70, notamment chez les nouveau-nés prématurés (Carbajal et al., 2008; Cruz et al., 2016; Stevens et al., 2011), ce qui signifie que de très nombreux nouveau-nés hospitalisés sont exposés à quantité de gestes douloureux potentiellement délétères sur le long terme. Ce nombre de 70 est même probablement sous-estimé dans certaines études comme dans EIPPAIN dans laquelle le recueil des gestes douloureux s'arrêtait au quatorzième jour d'hospitalisation, de nombreux nouveau-nés étant toujours hospitalisés à cet âge, en particulier les grands prématurés.

L'ensemble de ces études montre que la mise en place des voies de la douleur est un processus long et complexe qui commence dès les premières semaines de grossesse et se poursuit au-delà de la période néonatale grâce au développement, la croissance et la maturation du système nerveux. Les périodes fœtale et néonatale sont des périodes de grande vulnérabilité, en particulier en cas de prématurité. Cette dernière interrompt le processus normal de développement et expose l'enfant immature à des agressions physiques et neurosensorielles inhabituelles. Le stress et la douleur sont des facteurs particulièrement nocifs au développement normal du système nerveux nociceptif.

Mais bien d'autres facteurs de confusion potentiels influent sur le neurodéveloppement d'un enfant, notamment la présence de ses parents, facteur associé à moins de gestes douloureux durant le séjour en néonatalogie (Carbajal et al., 2008) et à un moindre stress néonatal et maternel (Melchior et al., 2022; Mooney-Leber & Brummelte, 2017). Le stade de

développement (âge gestationnel et âge à la survenue des évènements), les complications qui peuvent survenir pendant le séjour en néonatalogie, les médicaments auxquels le nouveau-né est exposé, en particulier les sédatifs et les opiacés mais aussi le milieu psychosocial dans lequel grandira ensuite l'enfant, sa personnalité propre et ses capacités de résilience, sont autant de facteurs associés au développement ultérieur et au vécu à l'âge adulte avec possibilité de développer des douleurs chroniques, d'où la nécessité de les prendre en compte dans les études (Figure 5) (Walker, 2019).

Une des limites des études présentées ici est que la plupart d'entre elles émanent de l'équipe de Grunau (Vancouver) et concernent le suivi des mêmes cohortes constituées d'un petit nombre de patients, induisant un possible biais de sélection et limitant l'extrapolation des résultats. Les facteurs psycho-sociaux sont rarement pris en compte dans les analyses de même que d'autres facteurs influant le neurodéveloppement comme la dysplasie broncho-pulmonaire par exemple (Pierrat et al., 2017; Pierrat et al., 2021; Tréluyer et al., 2022).

Enfin, d'autres facteurs ont été plus récemment impliqués dans la vulnérabilité à la douleur et ses conséquences ultérieures, en particulier le sexe et certains gènes de vulnérabilité ainsi que des mécanismes épigénétiques, expliquant la grande variabilité des conséquences de la douleur observées selon les individus (Chau et al., 2019; Malin et al., 2023; Melchior et al., 2022; Selvanathan et al., 2024; Walker, 2019).

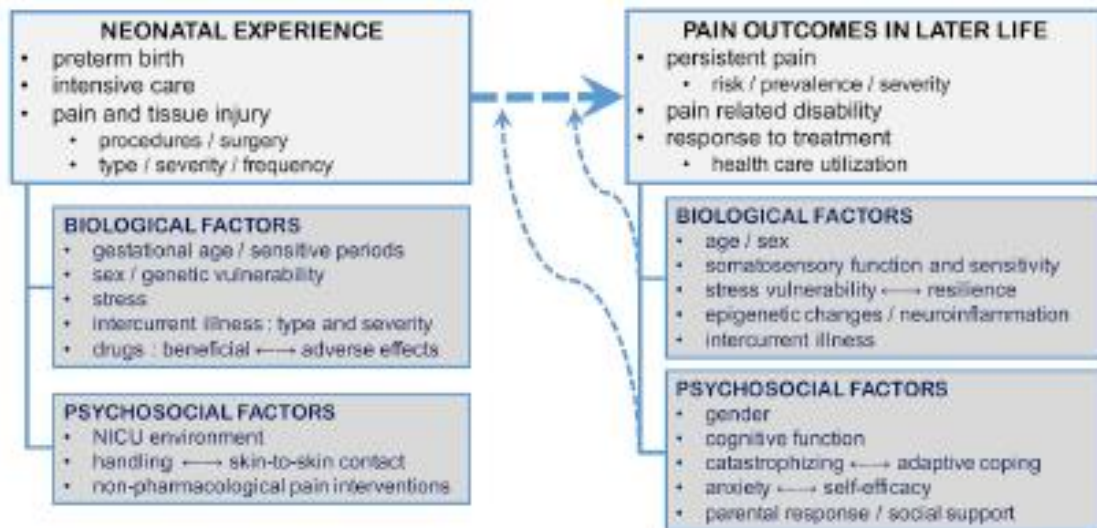


Figure 5. Modèle schématique biopsychosocial des possibles liens entre douleur chez le nouveau-né prématuré et douleur à l'âge adulte (Walker, 2019).

Le vécu néonatal est influencé par de nombreux facteurs de confusion cliniques et biologiques, ainsi que des facteurs sociaux et l'environnement des soins intensifs. Chez l'adulte, les facteurs biologiques et psychosociaux peuvent influencer sur le vécu ou la façon de rapporter une expérience douloureuse et/ou moduler l'effet à long terme d'une douleur en période néonatale. Les facteurs pouvant avoir un effet négatif ou positif sur le devenir sont indiqués par des flèches bidirectionnelles.

Reproduction avec autorisation de l'auteur et de l'éditeur (Elsevier).

2. Conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux antalgiques et aux sédatifs en période néonatale

Comme l'a montré le chapitre précédent, la douleur est néfaste sur le cerveau en développement et doit être prévenue et traitée sans retard. Sa prise en charge nécessite une approche globale du patient et de son environnement. Il convient dans un premier temps d'identifier la douleur et sa cause puis d'évaluer l'intensité douloureuse avec une échelle adaptée (E. Walter-Nicolet, 2015). Dans un deuxième temps, il faudra traiter la cause de la douleur d'une part et le symptôme douleur, le stress et l'anxiété parfois associés d'autre part.

Il existe schématiquement trois types de douleur chez le nouveau-né : la douleur aiguë provoquée par un soin invasif, la plus fréquente en néonatalogie, la douleur aiguë, symptôme d'une pathologie comme une entérocolite, une méningite ou une fracture par exemple et la douleur prolongée ou post-opératoire (K. J. S. Anand, 2017; E. Walter-Nicolet et al., 2017). Chaque type de douleur implique des mécanismes physiopathologiques différents et nécessite une prise en charge spécifique mais il n'y a pas de consensus sur une stratégie sûre et efficace, que ce soit pour un geste invasif comme une intubation trachéale ou en cas de douleur ou d'agitation prolongée comme lors d'une ventilation mécanique (C. McPherson & Inder, 2017; C. McPherson, Ortinau, & Vesoulis, 2021; van den Hoogen et al., 2019; E. Walter-Nicolet et al., 2017).

Des moyens non pharmacologiques devraient être mis en œuvre dans tous les cas (allaitement maternel, solutions sucrées, succion non nutritive, enveloppement, regroupement en flexion sur la ligne médiane (" facilitated tucking ") par les parents, peau-à-peau), associés selon l'intensité et la cause de la douleur à des moyens pharmacologiques adaptés (C. McPherson et al., 2021; Pillai Riddell et al., 2023; Pirlotte, Beeckman, Ooms, & Cools, 2024; E. Walter-Nicolet et al., 2017). L'environnement (bruit, lumière, manipulations fréquentes) doit être le moins agressif possible afin de ne pas ajouter un stress inutile au nouveau-né. La présence des parents doit être encouragée et soutenue car elle est partie intégrante des moyens non pharmacologiques, favorise l'usage d'une analgésie (Carbajal et al., 2008; Courtois, Droutman, et al., 2016) et est indépendamment associée à une diminution des scores de douleur lors d'une ponction veineuse (Courtois, Cimerman, et al., 2016). Mais cela permet aussi aux parents de se sentir investis dans la prise en charge de la douleur de leur enfant et considérés comme de réels partenaires de soins avec l'équipe soignante (Franck, Cox, Allen, & Winter, 2004; Mäki-Asiala, Axelin, & Pölkki,

2023). En effet, trop souvent les parents ont l'impression d'avoir une information insuffisante (Pierrat et al., 2020), de se sentir inutiles, ce qui peut être délétère pour la mise en place d'un lien parents-enfant de qualité et le développement ultérieur de l'enfant.

Les moyens pharmacologiques les plus utilisés pour prévenir et traiter la douleur et le stress en unité de soins intensifs néonataux sont (C. McPherson et al., 2021; Tauzin et al., 2022; van den Hoogen et al., 2019; E. Walter-Nicolet et al., 2017):

- Les antalgiques de palier 1 : le paracétamol est le médicament le plus utilisé pour traiter une douleur légère à modérée, prolongée et/ou post-opératoire, seul ou associé aux morphiniques en vue d'une épargne de ces derniers (Schiller et al., 2018; Tauzin et al., 2022; van den Hoogen et al., 2019).
- Les antalgiques de palier 3 : les opiacés procurent à la fois une analgésie et une sédation, diminuent les effets métaboliques et hémodynamiques de la réponse au stress mais ne procurent pas d'amnésie (K. J. Anand, 2007; Bellu, de Waal, & Zanini, 2009; C. McPherson et al., 2021). Ce sont les antalgiques les plus utilisés pour traiter une douleur modérée à sévère en néonatalogie en particulier chez le nouveau-né prématuré (Carbajal et al., 2015; Tauzin et al., 2022) mais aussi à visée sédatrice notamment chez le nouveau-né à terme traité par hypothermie thérapeutique ou sous assistance circulatoire extracorporelle (C. McPherson et al., 2021).
- Les benzodiazépines : bien que non antalgiques, elles sont régulièrement utilisées seules ou associées aux morphiniques afin de diminuer le stress et l'anxiété liés à une douleur procédurale ou prolongée notamment en cas de ventilation mécanique (Carbajal et al., 2015). Mais leur utilisation devient moins fréquente (Puia-Dumitrescu et al., 2021; Selvanathan et al., 2023; Tauzin et al., 2022) en raison des possibles effets délétères sur le cerveau en développement (K. J. Anand et al., 1999; Lethin, Paluska, Petersen, Falcon, & Soneru, 2023; Oschman & Rao, 2023).
- Certains agents anesthésiques puissants sont utilisés en néonatalogie en cas de douleur procédurale intense, notamment avant un accès aux voies aériennes supérieures (VAS) (Durrmeyer et al., 2022; Tauzin et al., 2022):
 - o La kétamine : non classée dans les paliers précédents, la kétamine est une molécule particulière, agissant sur les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate). C'est un agent anesthésique dissociatif, amnésiant, antalgique et anti-hyperalgésique.

- Le propofol, sédatif hypnotique puissant, souvent utilisé en induction d'une anesthésie générale au bloc opératoire et en sédation profonde avant un geste douloureux.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (palier 1) sont contre-indiqués en néonatalogie en dehors de la fermeture médicamenteuse du canal artériel chez le nouveau-né grand prématuré. Les antalgiques de palier 2 (codéine et tramadol) sont très peu utilisés en néonatalogie (Alencar et al., 2012; Olischar et al., 2014).

Une récente étude analysant l'ensemble des prescriptions informatiques de 30 USI néonatales françaises de 2014 à 2020 a montré que sur 65 555 nouveau-nés, 37.2% recevaient une prescription de paracétamol, 17.8% d'un opioïde (42% des nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA), 9.8% d'un sédatif, majoritairement du midazolam, 8.5% d'un anesthésique (principalement de la kétamine et du propofol) et 1% de curares (Tauzin et al., 2022).

Seules seront abordées dans ce chapitre les conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux puissants antalgiques ou sédatifs les plus fréquemment utilisés en néonatalogie : les opiacés (morphine, fentanyl, sufentanil), les benzodiazépines (midazolam) et les deux anesthésiques précédemment cités, la kétamine et le propofol (Tauzin et al., 2022).

Ne seront pas traités les possibles effets adverses sur le neurodéveloppement des moyens non pharmacologiques, des antalgiques, sédatifs et anesthésiques non mentionnés précédemment de même que les possibles conséquences d'une anesthésie générale lors d'une chirurgie et de la sédation lors de l'hypothermie contrôlée chez le nouveau-né à terme.

2.1. Conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux opiacés

Dans les modèles animaux, les résultats sur le neurodéveloppement à long terme d'une exposition aux morphiniques sont contradictoires et dépendent de la dose utilisée mais aussi de la présence ou non de douleur ou d'inflammation associée (Schiller et al., 2018; Steinbauer et al., 2022). Des effets neuro-apoptotiques et sur la cognition ultérieure ont été montrés dans des modèles animaux sans douleur ou à des doses de médicaments supérieures à celles utilisées en clinique humaine (van den Bosch et al., 2022; van den Hoogen et al., 2019). A l'inverse, des effets neuroprotecteurs ont été montrés lors d'une utilisation à visée antalgique adéquate (Schiller et al., 2018; van den Hoogen et al., 2019). L'extrapolation de ces résultats à l'homme est discutée et discutable (Durrmeyer, Vutskits, Anand, & Rimensberger, 2010).

Chez l'homme, les résultats des études randomisées contrôlées et des suivis de cohorte sont parfois contradictoires sur les effets des opiacés associés ou non aux benzodiazépines : effets cérébraux à court terme et neurodéveloppementaux à long terme.

La plupart des études de suivi concernent la morphine et sont réalisées chez les nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA (K. J. Anand et al., 1999; K. J. Anand et al., 2004; de Graaf et al., 2011; de Graaf et al., 2013; Luzzati et al., 2023; Ranger et al., 2014; Simons et al., 2003; Steinbauer et al., 2020; Szatkowski et al., 2023; Jill G. Zwicker et al., 2016).

2.1.1. Conséquences cérébrales et neurodéveloppementales après une exposition à la morphine

L'étude NOPAIN (Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia In Neonates) a été la première étude pilote sur les effets neurologiques de la morphine et du midazolam en perfusion continue comparés à un placebo chez 67 nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA en ventilation mécanique (K. J. Anand et al., 1999). L'hypothèse principale était que l'incidence des hémorragies intraventriculaires (HIV) de grade 3 et 4 serait moindre avec une analgésie préventive par morphine ou une sédation par midazolam. La survenue d'HIV 3 et 4 et de leucomalacie périventriculaire (LMPV) mais aussi les scores de douleur et de sédation étaient significativement plus bas dans le groupe morphine que dans les groupes placebo et midazolam (K. J. Anand et al., 1999).

L'étude randomisée contrôlée qui a suivi cette étude pilote, l'étude NEOPAIN (Neurologic Outcomes and Pre-emptive Analgesia In Neonates) (K. J. Anand et al., 2004), incluant 898 grands prématurés de moins de 32 SA en ventilation mécanique n'a pas confirmé l'hypothèse principale que la morphine en perfusion continue (administrée pendant 14 jours maximum) prévenait du risque de décès et des risques neurologiques sévères à court terme (HIV 3 et 4, LMPV) par rapport à un placebo (taux comparables dans les deux groupes). De plus, les nouveau-nés qui recevaient des bolus supplémentaires de morphine avaient un risque surajouté de ce critère composite qu'ils soient dans le groupe morphine ou le groupe placebo (K. J. Anand et al., 2004). Les scores de douleur continue étaient significativement plus bas dans le groupe morphine que dans le groupe placebo.

Une analyse secondaire de cette étude a aussi montré que le risque d'HIV était majoré chez les nouveau-nés prématurés de moins de 29 SA recevant de la morphine en cas d'hypotension préalable (Hall et al., 2005).

Une étude réalisée au Pays-Bas dont le design était comparable à l'étude NEOPAIN a montré des résultats différents (Simons et al., 2003). Dans cette étude, 150 nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA intubés-ventilés étaient randomisés pour recevoir de la morphine en perfusion continue (maximum 7 jours) ou un placebo. Les scores de douleur continue et les scores de douleur lors d'une aspiration trachéale étaient comparables dans les deux groupes, de même que les taux de décès, d'HIV tout grade et de LMPV à J28 (Simons et al., 2003).

Ces deux études concluaient, contrairement à l'hypothèse initiale, que la morphine en perfusion continue chez des nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA n'avait pas de rôle protecteur sur la survenue de lésions neurologiques à court terme et son effet sur la douleur continue était contradictoire (K. J. Anand et al., 2004; Simons et al., 2003). En cas d'aspiration trachéale (douleur provoquée), la douleur mesurée dans le groupe morphine était comparable à celle du groupe placebo, remettant aussi en cause l'hypothèse de l'effet antalgique de la morphine sur une douleur provoquée (Simons et al., 2003), résultats observés depuis dans d'autres études (Axelin, Salanterä, Kirjavainen, & Lehtonen, 2009; Pirlotte et al., 2024).

Une récente étude de cohorte rétrospective réalisée au Royaume-Uni à partir du registre national néonatal a inclus plus de 67 000 nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA (Szatkowski et al., 2023). Parmi eux, 67% étaient intubés-ventilés dont 56% recevaient de la morphine et 10.5% du fentanyl. Une exposition aux opiacés (morphine ou fentanyl) chez ceux qui étaient ventilés plus de deux jours consécutifs était associée à un risque accru d'HIV tout grade ou de LMPV à J28 par rapport aux enfants intubés-ventilés non exposés aux opiacés. Ce risque augmentait avec la durée cumulée d'exposition aux opiacés, après ajustement sur la gravité de la maladie initiale et la durée de ventilation mécanique (Szatkowski et al., 2023).

Sur le plus long terme, les suivis des enfants montrent des résultats contradictoires qui semblent varier selon l'âge de l'enfant à l'évaluation psychomotrice et la dose cumulée d'opiacés administrés (de Graaf et al., 2011; de Graaf et al., 2013; Ferguson, Ward, Paule, Hall, & Anand, 2012; R. E. Grunau et al., 2009; Ranger et al., 2014; Rao et al., 2007) :

- A 36 semaines d'âge corrigé, l'évaluation neurologique des enfants de l'étude NEOPAIN (n=572) montrait que ceux qui avaient reçu de la morphine avaient plus d'hypertonie périphérique (mesurée par l'angle poplité) que les non exposés (Rao et al., 2007).

- Le suivi à 5-7 ans d'un très petit nombre d'enfants (n=19) de l'étude NEOPAIN ne montrait pas de différence de quotient intellectuel (QI) global entre les enfants exposés (n=14) et les non exposés (n=5) (Ferguson et al., 2012). Mais les enfants exposés à la morphine avaient de façon significative un plus petit périmètre crânien, une moins bonne mémoire à court terme et plus de difficultés sociales que les enfants témoins (Ferguson et al., 2012).
- Le suivi à 5 ans de 90 enfants de l'étude de Simons *et al.* (Simons et al., 2003) a montré que les enfants exposés à la morphine avaient de moins bons scores de QI visuel que les non exposés (de Graaf et al., 2011). Le suivi de cette même cohorte d'enfants à 8-9 ans (n=89) montrait des scores de QI comparables entre les groupes et pas de différence en termes de comportement (de Graaf et al., 2013). L'exposition à la morphine était même associée à de meilleures fonctions exécutives d'après les questionnaires parentaux mais cette différence n'était pas retrouvée dans l'évaluation par les enseignants ou l'équipe de recherche (de Graaf et al., 2013).
- Dans une étude prospective longitudinale réalisée par Grunau, il y avait une association entre une exposition plus importante à la morphine et un moins bon développement moteur à 8 mois d'âge corrigé, mais cette différence n'était pas observée à 18 mois d'âge corrigé (R. E. Grunau et al., 2009).
- Dans une autre étude menée par son équipe, Grunau a montré que les enfants exposés à la morphine en période néonatale (n=57) avaient de façon significative plus de troubles du comportement à l'âge scolaire (7-8 ans) que les non exposés (n=44) (Ranger et al., 2014).
- Une étude de cohorte longitudinale a suivi 230 nouveau-nés de moins de 30 SA, avec une IRM cérébrale à terme corrigé et à 7 ans, et une évaluation du développement psychomoteur à 2 et à 7 ans (Steinhorn et al., 2015). Un quart des enfants était exposé à la morphine. L'IRM à terme montrait une tendance à une diminution du volume du cortex cortico-frontal chez les enfants exposés mais il n'y avait plus de différence à l'IRM réalisée à 7 ans. A l'âge de 2 ans, les enfants exposés à la morphine avaient plus de troubles du comportement mais à 7 ans, cela n'était plus observé (Steinhorn et al., 2015).

Les différences observées entre ces études pourraient être associées aux doses cumulées de morphine reçue (C. McPherson & Inder, 2017).

Par exemple, dans l'étude NEOPAIN, les doses variaient de 10 à 30 µg/kg/h selon l'âge gestationnel tandis que dans l'étude de Simons, la dose était de 10 µg/kg/h pour tous (K. J. Anand et al., 1999; Simons et al., 2003).

Des études plus récentes montrent aussi une association entre doses cumulées de morphine et neurodéveloppement ultérieur (Luzzati et al., 2023; Selvanathan et al., 2023; Steinbauer et al., 2020; Jill G. Zwicker et al., 2016) :

- Une étude prospective portant sur 136 nouveau-nés de moins de 32 SA a montré qu'une exposition plus importante à la morphine en période néonatale était associée à un plus petit volume du cervelet à terme corrigé et à un score de Bayley-3 plus bas à 18 mois d'âge corrigé (Jill G. Zwicker et al., 2016). Après exclusion des enfants exposés aux glucocorticoïdes postnataux, cette association entre dose de morphine et plus petit volume cérébelleux était plus importante (Jill G. Zwicker et al., 2016).
- Dans une étude observationnelle d'une cohorte de 100 nouveau-nés de moins de 28 SA suivis jusqu'à l'âge de 5-6 ans, Steinbauer *et al.* ont montré des scores moteurs et cognitifs comparables dans le groupe exposé à la morphine ou au fentanyl (n=47) ou non exposé (n=53) (Steinbauer et al., 2020). Mais chaque augmentation de 100 mg/kg dans la dose cumulée d'opiacés était significativement associée à plus de troubles du spectre autistique ou de troubles du comportement (Steinbauer et al., 2020).
- Une autre étude rétrospective monocentrique récente de 106 enfants anciens prématurés de moins de 28 SA ne montrait pas de différence dans le neurodéveloppement à 2 ans (score de Bayley-3) entre les exposés à la morphine et les non exposés en période néonatale. A l'âge de 5 ans, la valeur absolue du QI global dans toute la population (mesuré par la *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI-3) (Hurks, Hendriksen, Dek, & Kooij, 2016)) était comparable entre les groupes (Luzzati et al., 2023). Mais le score de QI était significativement plus bas chez les enfants qui avaient reçu une dose cumulée de morphine plus importante à terme corrigé, avec des valeurs plus basses du QI de performance mais pas de différence dans l'indice de vitesse de traitement (Luzzati et al., 2023).
- Enfin, une étude prospective multicentrique récente, portant sur 276 nouveau-nés de moins de 32 SA, a montré une association entre le nombre de gestes réalisés en période néonatale, la dose cumulée de morphine et le neurodéveloppement (Bayley-3) à 18 mois d'âge corrigé (Selvanathan et al., 2023). Il y avait une association négative entre le

nombre de gestes douloureux et le neurodéveloppement à 18 mois chez les enfants qui n'avaient pas été exposés à la morphine ou y avaient été exposés plus de 7 jours. Cette association était moindre chez les enfants qui avaient été exposés à la morphine moins de 7 jours, suggérant une diminution de l'impact négatif de la douleur par la morphine en cas d'exposition courte à cette dernière (Selvanathan et al., 2023).

Ces études montrent que l'administration de morphine ne protège pas d'effets neurologiques adverses à court terme chez le nouveau-né grand prématuré de moins de 32 SA (HIV et LMPV) (K. J. Anand et al., 1999; K. J. Anand et al., 2004). Elle ne diminue pas non plus la douleur prolongée associée à une ventilation mécanique (Simons et al., 2003).

Ces questions étaient les objectifs principaux de l'étude NEOPAIN d'une part et de l'étude de Simons *et al.* d'autre part. Le design et le nombre de sujets nécessaires de chaque étude avaient été élaborés et calculés pour y répondre. Les conclusions de ces essais prospectifs, randomisés, en double aveugle, multicentriques, réalisés l'un aux Etats-Unis, l'autre aux Pays-Bas ont une bonne validité externe et sont extrapolables.

Sur le long terme en revanche, aucune étude n'a été conçue pour évaluer les conséquences de la morphine sur le neurodéveloppement ultérieur, et toutes sont des analyses secondaires d'études randomisées réalisées pour un autre objectif ou d'étude de cohorte. Les effectifs sont souvent faibles, et certains facteurs de confusion connus pour avoir des conséquences négatives sur le neurodéveloppement comme les comorbidités néonatales (LMPV, entérocolite ulcéronécrosante, dysplasie broncho-pulmonaire notamment) et les facteurs psychosociaux sont rarement pris en compte (Pierrat et al., 2021; Tréluyer et al., 2022). Les causes de la douleur et le score de douleur associé lors de l'exposition à la morphine ne sont pas non plus considérés. L'âge à l'évaluation est souvent jeune (avant 2 ans) et les critères de jugement hétérogènes (scores Age and Stages Questionnaire (ASQ), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC), Bayley, WPPSI, autres). Les anomalies trouvées sont le plus souvent subtiles et à la limite de la significativité, probablement en raison d'un manque de puissance. La validité interne et externe de ces études est donc faible. Néanmoins, leurs conclusions appellent à la prudence. Les résultats des études les plus récentes (Selvanathan et al., 2023; Szatkowski et al., 2023) suggèrent une utilisation la plus courte possible (moins de 7 jours) à la dose minimale efficace pour le patient.

2.1.2. Conséquences neurodéveloppementales après une exposition au fentanyl et au sufentanil

Le fentanyl et le sufentanil sont des opiacés de synthèse respectivement 100 et 1000 fois plus puissants que la morphine et ont supplanté cette dernière dans les USI néonatales depuis plusieurs années. Si le fentanyl est l'opiacé le plus prescrit dans les unités de soins intensifs nord-américaines suivi par la morphine (Keane et al., 2024), en France, c'est le sufentanil, suivi par la morphine puis le fentanyl qui sont les plus utilisés (Tauzin et al., 2022). La préférence française pour le sufentanil semble liée à une étude animale ancienne montrant des effets neuroprotecteurs potentiels (Laudenbach et al., 2001). Quelques études ont montré une sécurité d'emploi et une efficacité comparable à celle du fentanyl (Schmidt et al., 2010; Seguin, Erenberg, & Leff, 1994; Soreze et al., 2017).

Malgré une utilisation plus fréquente que la morphine, les données publiées sur les effets neurodéveloppementaux du fentanyl et du sufentanil sont beaucoup moins nombreuses que pour cette dernière. La grande majorité des études sont anglo-saxonnes et concernent le fentanyl.

2.1.2.1. Exposition au fentanyl et devenir à long terme

Une étude prospective multicentrique italienne a évalué l'efficacité antalgique d'une perfusion continue de fentanyl et des bolus (n=64) à une perfusion de placebo et des bolus de fentanyl (n=67) chez des grands prématurés de moins de 32 SA intubés-ventilés (Ancora et al., 2013). Les scores de douleur prolongée étaient comparables entre les groupes, mais les scores de douleur aiguë étaient plus bas dans le groupe fentanyl en continu. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur l'incidence d'HIV tout grade ou LMPV (Ancora et al., 2013). Le suivi à 2 ans de ces patients (n=78) à 2 ans d'âge corrigé montrait une moins bonne coordination oculo-manuelle chez les patients exposés au fentanyl en continu (Ancora et al., 2017).

Une autre étude prospective randomisée contrôlée en double aveugle comparant fentanyl (n=27) contre placebo (n=26) a inclus 53 nouveau-nés de moins de 32 SA dans les 72 premières heures de ventilation mécanique (Qiu et al., 2019). L'objectif était d'évaluer l'effet neuroprotecteur du fentanyl par la mesure du débit sanguin cérébral, la concentration de la neurone-specific enolase (NSE) plasmatique, marqueur de la mort neuronale, et un EEG d'amplitude. Les enfants exposés avaient marqueurs neuronaux meilleurs que les non-exposés, suggérant un effet neuroprotecteur du fentanyl (Qiu et al., 2019).

Dans une étude rétrospective de 147 grands prématurés exposés au fentanyl en période néonatale et évalués à 6 mois et 2 ans d'âge corrigé, la dose cumulée de fentanyl n'était pas associée à un moins bon neurodéveloppement (Bayley-3) après prise en compte des facteurs de confusion (Lammers et al., 2014).

Dans une autre étude rétrospective, 103 nouveau-nés de moins de 30 SA, dont 76% étaient exposés au fentanyl, avaient une IRM cérébrale à terme corrigé puis étaient évalués à 2 ans d'âge corrigé (Bayley-3). Les enfants ayant reçu une dose cumulée plus importante de fentanyl avaient un volume cérébelleux moindre à l'IRM réalisée à terme mais le score neurodéveloppement à 2 ans était comparable entre les groupes (C. McPherson et al., 2015). Le suivi à 5 ans des 84 enfants survivants de cette cohorte montrait des scores moteurs, cognitifs et de langage comparables entre les exposés et les non-exposés (Mills et al., 2022). Mais une dose cumulée plus importante de fentanyl était associée à plus de problèmes socio-émotionnels après ajustement aux facteurs de confusion.

2.1.2.2. Exposition au sufentanil et devenir à long terme

Sur le devenir à long terme après une exposition néonatale, une seule étude a étudié le neurodéveloppement à 2 ans après une exposition au sufentanil avant une intubation trachéale (Tauzin et al., 2021).

Dans cette étude (PRETTINEO, PREmedication Trial for Tracheal Intubation of the NEOnate), 173 nouveau-nés étaient randomisés pour recevoir une association sufentanil-atracurium-atropine ou propofol-atropine avant une intubation trachéale (Durrmeyer et al., 2018).

A 2 ans, la survie était comparable entre les groupes, de même que le risque neurodéveloppemental évalué par le questionnaire ASQ (Skellern, Rogers, & O'Callaghan, 2001) rempli par les parents (Tauzin et al., 2021).

Bien que moins nombreuses, ces études suggèrent que les effets neurodéveloppementaux des opiacés de synthèse sur le cerveau en développement sont moindre que ceux de la morphine administrée en perfusion continue ou en bolus. Néanmoins, en dehors de l'étude de Qiu (Qiu et al., 2019), toutes sont aussi des analyses secondaires d'études antérieures dont l'objectif principal était l'évaluation de l'analgésie.

Une récente revue systématique de la Cochrane a conclu que la morphine et le fentanyl n'avaient pas ou peu d'effets sur la durée de ventilation mécanique ni sur la mortalité néonatale

(Bellu et al., 2021). Les effets antalgiques dans les 48 heures qui suivent le début du traitement sont incertains, de même que les effets sur le neurodéveloppement entre 18 et 24 mois. Les auteurs concluent que les opiacés chez le nouveau-né en ventilation mécanique ne devraient être utilisés qu'en cas de douleur avérée cliniquement, même si l'évaluation est en elle-même difficile (Bellu et al., 2021). Une revue systématique antérieure avait conclu qu'en cas d'agitation, l'usage de la morphine à visée sédatrice était préférable au midazolam (Bellu et al., 2009).

2.2. Conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des agents sédatifs et hypnotiques sans aucun effet antalgique et sont historiquement les médicaments les plus utilisés pour la sédation des patients adultes intubés-ventilés en réanimation (C. McPherson et al., 2021). Leur utilisation en néonatalogie tend à diminuer ces dernières années en raison des effets secondaires hémodynamiques immédiats et des craintes sur le neurodéveloppement ultérieur (Carbajal et al., 2015; Endo et al., 2020; Puia-Dumitrescu et al., 2021; Tauzin et al., 2022; van Straaten, Rademaker, & de Vries, 1992; Zimmerman et al., 2017). Des modèles animaux ont rapporté des effets neuro-apoptotiques et des déficits cognitivo-comportementaux au décours de son utilisation (Durrmeyer et al., 2010). Le midazolam étant la principale benzodiazépine utilisée à visée sédatrice en néonatalogie, seule la littérature sur ce médicament sera développée.

Chez le nouveau-né, une perfusion continue de midazolam entraîne une sédation plus profonde qu'avec un placebo (Jacqz-Aigrain, Daoud, Burtin, Desplanques, & Beaufils, 1994). Dans cette étude prospective 46 nouveau-nés intubés-ventilés (25 prématurés de moins de 32 SA et 21 de plus de 32 SA) étaient inclus et recevaient du midazolam (n=24) ou un placebo (n=22). Les scores de sédation étaient significativement plus bas dans le groupe midazolam. Mais les patients avaient aussi des valeurs de fréquence cardiaque et de pression artérielle significativement plus basses que dans le groupe placebo, tout en restant dans les normes. Le nombre de décès et d'HIV était comparable dans les deux groupes (Jacqz-Aigrain et al., 1994).

Dans l'étude NOPAIN (K. J. Anand et al., 1999) en revanche, les enfants exposés au midazolam avaient significativement plus de décès, de survenue d'HIV et de LMPV que les groupes morphine et placebo. Le midazolam n'a pas été retenu dans l'étude NEOPAIN en raison de ce

surrisque, potentiellement attribuable au risque hypotensif associé à ce médicament (K. J. Anand et al., 2004; van Straaten et al., 1992).

Une étude randomisée contrôlée comparant l'administration de midazolam à un placebo avant une intubation trachéale chez des nouveau-nés prématurés a par ailleurs été interrompue précocement en raison d'un plus grand nombre d'hypotensions et de ressuscitations cardio-respiratoires dans le groupe midazolam (Attardi, Paul, Tuttle, & Greenspan, 2000).

Sur le plus long terme, il y a peu d'études.

Dans une cohorte de 138 nouveau-nés grands prématurés ayant eu une IRM cérébrale à terme corrigé et une évaluation neurodéveloppementale (Bayley-3) à 18 mois d'âge corrigé, les enfants qui avaient reçu les doses cumulées de midazolam les plus importantes avaient significativement une moins bonne croissance de l'hippocampe sur l'IRM à terme et un score de Bayley plus bas à 18 mois d'âge corrigé, après ajustement au nombre de gestes douloureux et à la dose cumulée de morphine reçue (Duerden et al., 2016).

La dernière revue systématique de la Cochrane Database a conclu que l'utilisation du midazolam en perfusion continue à visée sédatrice chez le nouveau-né ne pouvait pas être recommandée, en raison des doutes sur son innocuité (Ng, Taddio, & Ohlsson, 2017). L'académie américaine de pédiatrie a également recommandé une utilisation prudente de ce médicament chez l'enfant de moins de trois ans en prémédication avant une anesthésie générale (Lethin et al., 2023).

2.3. Conséquences neurodéveloppementales d'une exposition à une association opiacés-benzodiazépines

L'association d'un opiacé et d'une benzodiazépine est fréquente en USI néonatale et représente environ 50% des prescriptions de sédo-analgésie continues chez le nouveau-né (Borenstein-Levin et al., 2017; Carbajal et al., 2015; Puia-Dumitrescu et al., 2021; Tauzin et al., 2022).

Seules trois études publiées ont analysé les associations entre une exposition à un traitement par opiacés et/ou benzodiazépines et le devenir à plus long terme des nouveau-nés exposés en période néonatale (de Tristan et al., 2021; Puia-Dumitrescu et al., 2021; Rozé et al., 2008).

Le devenir neurodéveloppemental à 5 ans des enfants de la cohorte EPIPAGE 1 (1997) (Epidémiologie des Petits Ages Gestationnels, (Larroque et al., 2004)) exposés plus de 7 jours

à une sédation et/ou une analgésie continue par midazolam et/ou opiacés a été évalué (Rozé et al., 2008).

L'analyse portait sur 1572 enfants anciens grands prématurés de moins de 33 SA, dont 115 étaient exposés et 1457 non exposés. Les enfants exposés moins de 7 jours ou non exposés étaient considérés comme non exposés. L'évaluation psychomotrice comprenait un examen clinique et neuropsychologique (Score de Touwen et K-ABC) (Fily et al., 2003; Henderson, 2007) au décours de laquelle les enfants étaient classés en trois groupes : handicap absent, modéré ou sévère. Les exposés avaient significativement un plus petit âge gestationnel, plus de comorbidités néonatales sévères (entérococolite, dysplasie broncho-pulmonaire, etc.) que les non exposés. Après ajustement aux facteurs de confusion et l'application d'un score de propension, il n'y avait pas de différence dans le neurodéveloppement à 5 ans entre les exposés et les non-exposés (Rozé et al., 2008).

L'étude EPIPAGE-2 a été menée en 2011 dans 25 régions françaises (Lorthe et al., 2021). L'association entre une exposition précoce au midazolam et/ou aux opiacés en perfusion continue chez des grands prématurés de moins de 32 SA et le neurodéveloppement à 2 ans a été évaluée (de Tristan et al., 2021). Les enfants inclus dans cette analyse étaient intubés dans la première heure de vie et toujours intubés à 24 heures de vie. Ils étaient considérés comme exposés si un traitement par perfusion continue d'opiacés et/ou midazolam avait débuté avant le 7^e jour de vie et avant la 1^{ere} extubation (n=450). Les enfants étaient considérés comme non exposés s'ils avaient été non traités avant la 1^{ere} extubation, traités après la 1^{ere} semaine de vie ou bien non traités (n=472).

A 2 ans, il n'y avait pas de différence dans la survenue de handicap modéré ou sévère entre les groupes (de Tristan et al., 2021).

L'analyse des données du devenir neurodéveloppemental à 5 ½ ans des enfants de la cohorte EPIPAGE-2 exposés aux opiacés et/ou au midazolam à la naissance a été l'objet d'un travail de cette thèse et est présentée dans la troisième partie.

Enfin, une analyse secondaire de l'essai PENUT (Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial, (Juil et al., 2020)) a été conduite afin de mesurer l'association entre une exposition continue aux opiacés et/ou aux benzodiazépines chez des grands prématurés de moins de 32 SA (Puia-Dumitrescu et al., 2021). L'exposition était considérée comme courte si elle était inférieure ou égale à 7 jours et longue si elle durait plus de 7 jours. Le neurodéveloppement à 2 ans était évalué par un score de Bayley-3.

L'analyse incluait 936 enfants dont 692 étaient évalués à 2 ans. Les opiacés utilisés étaient le fentanyl et la morphine, les benzodiazépines étaient le midazolam et le lorazépam. La moitié (51%) des enfants était exposée à une association opiacés/benzodiazépines, 32% recevaient des opiacés ou des benzodiazépines et 17% n'étaient pas exposés. Les benzodiazépines seules étaient peu utilisées. Les enfants exposés à une association opiacés/benzodiazépines avaient le plus de comorbidités. Chez les enfants avec une exposition longue (opiacés et/ou benzodiazépines), les scores de Bayley étaient moins bons que chez les non exposés et que chez ceux avec une exposition courte. En cas d'exposition courte, les scores de Bayley entre exposés et non exposés étaient comparables (Puia-Dumitrescu et al., 2021).

Une des principales limites de cette étude était l'absence d'ajustement aux comorbidités sévères et aux facteurs psychosociaux.

2.4. Conséquences neurodéveloppementales d'une exposition à la kétamine

La kétamine est un agent anesthésique antagoniste des récepteurs NMDA principalement utilisé en bolus en néonatalogie avant une douleur procédurale comme l'intubation trachéale (Persad, Pizarro, & Bruschetti, 2023; Tauzin et al., 2022). C'est un agent anesthésique dissociatif, amnésiant, antalgique et anti-hyperalgésique, seul produit pharmacologique à combiner tous ces effets, avec un bon profil de sécurité respiratoire et hémodynamique (K. J. Anand, 2007; Bhutta, 2007). Son utilisation a longtemps été décriée en raison des risques neurodéveloppementaux liés à un risque majoré d'apoptose cérébrale dans les modèles animaux (Bhutta, 2007). Mais ces modèles étaient difficilement extrapolables à l'homme du fait de doses et d'une durée d'exposition très importantes et non utilisées en clinique humaine, chez des animaux non soumis à une chirurgie ou une inflammation (Bhutta, 2007; Dong & Anand, 2013; Durrmeyer et al., 2010). La kétamine avait en revanche un effet neuroprotecteur et anti-inflammatoire dans un modèle animal avec une inflammation provoquée (K. J. Anand et al., 2007).

Chez le nouveau-né, une seule étude a évalué l'association entre une exposition à la kétamine et le neurodéveloppement ultérieur (Elalouf et al., 2018).

Cette étude était le suivi planifié à 1 et 2 ans d'âge corrigé d'une cohorte prospective observationnelle de nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA intubés en salle de naissance ou en USI avec de la kétamine par voie intraveineuse administrée selon la décision du clinicien (n=62) ou sans sédo-analgésie (groupe contrôle, n=21) (Barois & Tourneux, 2013). A 1 et 2 ans les enfants avaient un examen clinique complet. A 1 an, les enfants suivis (groupe kétamine,

n=54, groupe placebo n=16) étaient évalués par un ASQ rempli par les parents. A 2 ans, les enfants suivis (groupe kétamine, n=51, groupe placebo n=16) étaient évalués par un ASQ et un quotient de développement calculé avec une échelle de Brunet-Lézine (Flamant et al., 2011). A 1 et 2 ans, il n'y avait pas de différence entre les groupes exposés et non exposés sur la croissance du périmètre crânien, les scores ASQ et le quotient de développement (Elalouf et al., 2018).

Cette étude est observationnelle, de petit effectif et les résultats observés peuvent être liés au hasard. Des études randomisées contrôlées doivent être entreprises afin de confirmer l'absence d'effets de la kétamine sur le neurodéveloppement des nouveau-nés exposés avant une douleur procédurale (Durrmeyer et al., 2022; Persad et al., 2023).

2.5. Conséquences neurodéveloppementales d'une exposition au propofol

Le propofol est l'autre agent anesthésique principalement utilisé en néonatalogie en bolus avant une douleur procédurale (Tauzin et al., 2022). Ce puissant sédatif hypnotique est utilisé en induction ou entretien anesthésique chez l'adulte et l'enfant (Ji & Karlik, 2022). Comme pour la kétamine, les études précliniques sont contradictoires et montrent pour certaines des effets neuro-apoptotiques, pour d'autres des effets neuroprotecteurs (Ji & Karlik, 2022).

Chez le nouveau-né, seul le suivi de l'étude PRETTINEO (Tauzin et al., 2021) a montré un neurodéveloppement comparable à 2 ans entre des enfants exposés à une association propofol-atropine ou sufentanil-atracurium-atropine.

L'ensemble de ces études montre que, malgré une utilisation large des antalgiques, sédatifs et certains anesthésiques en néonatalogie, des données solides sur le devenir neurodéveloppemental à long terme des nouveau-nés exposés manquent. La plupart concernent des enfants anciens grands prématurés, encore très jeunes à l'évaluation (deux ans d'âge corrigé ou moins). Cependant, environ deux tiers des enfants hospitalisés en néonatalogie sont à terme ou proches du terme, et pris en charge pour un faible poids de naissance, une encéphalopathie anoxo-ischémique, une malformation congénitale, cardiaque pour la plupart, ayant leur propre problématique neurodéveloppementale à long terme (Braun et al., 2020; Pursley & Zupancic, 2020). Pour tous, le temps et la plasticité cérébrale peuvent atténuer les effets des expositions subies en période néonatale (van den Bosch et al., 2022).

Beaucoup d'études ne prennent pas non plus en compte certains facteurs de confusion comme les comorbidités néonatales sévères et l'environnement socio-économique dans lequel grandit l'enfant, éléments essentiels du neurodéveloppement.

Il n'y a pas de consensus sur les meilleures stratégies à adopter et les recommandations dans ce domaine sont peu nombreuses et souvent anciennes, que ce soit au niveau national ou international. Il semble que nous sommes passés d'une absence quasi totale de prise en charge jusqu'aux années 1980, à une prise en charge parfois excessive, qui peut elle aussi être néfaste, comme cela a notamment été montré chez les nouveau-nés sédatisés lors d'une hypothermie thérapeutique (Nakhleh-Philippe et al., 2023). Trouver le bon équilibre est difficile.

Un geste essentiel de la réanimation néonatale, l'accès aux VAS et en particulier l'intubation trachéale, illustre parfaitement le dilemme auquel sont confrontés les néonatalogues : prévenir le stress et la douleur intenses associés à un geste vital tout en maintenant le meilleur rapport bénéfice-risque pour le patient en termes de sécurité cardio-respiratoire et hémodynamique immédiate et neurodéveloppementale à long terme.

3. Illustration d'un dilemme : sédation-analgésie avant un accès aux voies aériennes supérieures

« Should we reconsider awake neonatal intubation ? » (Duncan, Zurick, & Wolf, 2001), « Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy ? » (Carbajal et al., 2007), « Is premedication for intubation of preterm infants the right choice ? » (Kingma, 2011), « Est-il acceptable qu'en 2014, trois-quarts des nouveau-nés soient intubés sans aucune sédation en salle de naissance ? » (C Milesi, 2014), « Neonatal endotracheal intubation: how to make it more baby friendly ? » (Maheshwari, Tracy, Badawi, & Hinder, 2016), « Moving from controversy to consensus: premedication for neonatal intubation » (Johnston & Kwon, 2018), « New techniques, new challenges – The dilemma of pain management for less invasive surfactant administration ? » (Balakrishnan, Sanghera, & Boyle, 2021), « Neonatal intubation: what are we doing ? » (Maglio et al., 2024).

Ces titres d'articles parfois provocateurs et la multitude de publications sur le sujet illustrent bien le dilemme, la controverse, la crainte, le doute, l'absence de consensus mais finalement aussi la prise de conscience progressive depuis vingt ans de la nécessité de prévenir la douleur et le stress liés à l'accès aux VAS chez le nouveau-né.

Malgré une estimation de l'intensité douloureuse de ce geste entre 7 et 8/10 par les soignants (Andersen, Greve-Isdahl, & Jylli, 2007; Carbajal et al., 2008; Porter, Wolf, Gold, Lotsoff, & Miller, 1997; Sarkar, Schumacher, Baumgart, & Donn, 2006) et la connaissance des effets

adverses de la douleur et du stress sur le cerveau en développement, une analgésie préventive est encore loin d'être systématique encore aujourd'hui chez le nouveau-né, à fortiori prématuré (Ali et al., 2024; Christopher McPherson, 2022; Mari et al., 2019; Sara K. Neches et al., 2023). Pourtant, chez l'enfant à peine plus âgé et l'adulte, en dehors de l'arrêt cardio-respiratoire, une séquence d'intubation rapide associant un opiacé et/ou un sédatif puissant +/- un curare est la règle pour prévenir les effets secondaires délétères et la détresse induits par ce geste s'il est réalisé chez un patient vigile (Balakrishnan et al., 2021). Outre les bénéfices directs pour le patient, une sédo-analgésie préventive réduit aussi la durée du geste et facilite sa réalisation notamment chez les soignants les moins expérimentés (Herrick, O'Reilly, & Foglia, 2023; Le et al., 2014).

3.1. Les différents modes d'accès aux voies aériennes supérieures chez le nouveau-né

L'accès aux VAS est souvent nécessaire pour la prise en charge des patients en défaillance respiratoire, circulatoire et neurologique. Bien que la ventilation non invasive (VNI) soit de plus en plus répandue afin d'éviter les effets secondaires d'une ventilation mécanique, l'intubation trachéale reste nécessaire chez environ 20% des nouveau-nés en USI (Durmeyer et al., 2013; C. R. Wheeler & Smallwood, 2020).

Une cause spécifiquement néonatale et très fréquente d'accès aux VAS est l'instillation de surfactant exogène pour traiter une maladie des membranes hyalines lorsque la VNI seule ne suffit pas (Dargaville et al., 2016). L'administration de surfactant par nébulisation n'étant pas encore suffisamment efficace et développée (C. R. Wheeler & Smallwood, 2020), celle-ci ne peut se faire que par accès direct à la trachée, soit par l'intermédiaire d'une sonde d'intubation (intubation trachéale classique ou méthode INSURE (Intubation-SURfactant-Extubation), soit par un cathéter fin introduit brièvement chez un enfant maintenu en VNI (méthode LISA : Less Invasive Surfactant Administration). Dans les deux cas, une laryngoscopie directe est nécessaire, bien que l'usage d'un vidéolaryngoscope se développe (Disma et al., 2024; Herrick et al., 2020; Lingappan, Neveln, Arnold, Fernandes, & Pammi, 2023). Un troisième mode d'accès aux VAS est la pose de masque laryngé, dont l'usage est encore peu développé en néonatalogie, mais nécessite, comme chez l'adulte et l'enfant plus grand, une sédo-analgésie spécifique pour sa pose et sa tolérance (Al Ali, Gautam, Miller, Coulson, & Yuen, 2022; Disma et al., 2024; Durmeyer et al., 2022).

La laryngoscopie est un geste douloureux, appliquant des forces importantes au niveau de l'oropharynx pouvant léser ce dernier (Maglio et al., 2024). Elle s'accompagne d'effets indésirables parfois graves comme une bradycardie parfois profonde, une hypotension artérielle, un laryngospasme, une hypertension intracrânienne pouvant majorer le risque d'HIV chez le prématuré (Herrick et al., 2023; Sauer et al., 2016). Ces risques sont d'autant plus importants que le nombre de tentatives augmente (Debay et al., 2022; Herrick et al., 2023; Sauer et al., 2016).

3.2. Etats des lieux et évolution des pratiques

Les premières publications sur les effets adverses de l'intubation trachéale néonatale vigile datent du début des années 80 (Marshall, Deeder, Pai, Berkowitz, & Austin, 1984; Raju, Vidyasagar, Torres, Grundy, & Bennett, 1980).

Des années 1980 à 2000 de nombreuses études sur les stratégies thérapeutiques pour diminuer la douleur et le stress induits par ce geste ont été publiées (Carbajal et al., 2007) mais ce n'est qu'en 2010-2011 que les sociétés américaines et canadiennes de pédiatrie ont publié les premières recommandations pour la sédo-analgésie envisageable pour ce geste, recommandations non actualisées depuis (Barrington, 2011; Kumar, Denson, Mancuso, & Committee on Fetus and Newborn Section on Anesthesiology and Pain Medicine, 2010). En Europe, des recommandations de bonne pratique pour l'intubation trachéale ont été proposées en 2019 par la société italienne de néonatalogie (Ancora et al., 2019).

Malgré tout, une sédo-analgésie avant une intubation trachéale non urgente ou une méthode LISA n'est pas systématique, avec des pratiques très variées entre les pays et au sein de chacun d'entre eux (Ali et al., 2024; Durrmeyer et al., 2013; Krajewski, Szpecht, & Hozejowski, 2020; Mari et al., 2019; Mimoglu, Joyce, Mohamed, Sathiyamurthy, & Banerjee, 2023; Sara K. Neches et al., 2023; E. Walter-Nicolet et al., 2019; E. Walter-Nicolet et al., 2021).

Une enquête internationale sur les pratiques de sédo-analgésie avant une intubation non urgente a été menée en 2018-19 auprès de 70 pays (Mari et al., 2019). Un questionnaire en ligne a été complété par 718 praticiens de 40 pays européens et 30 pays non européens. Environ 12% de l'ensemble des répondants ne pratiquaient aucune sédo-analgésie préventive avant le geste. Ce taux s'élevait à 37% dans les unités où il n'y avait pas de protocole spécifique (31%). La plupart des praticiens (78%) utilisaient la même sédo-analgésie quel que soit l'âge gestationnel. L'association la plus décrite était fentanyl-succinylcholine-atropine (7%) avec une grande

variabilité de pratiques entre les pays et les centres. Seuls 25% de l'ensemble des répondants étaient satisfaits de de leurs pratiques de sédo-analgésie (Mari et al., 2019).

Les taux de prémédication rapportés dans les études varient aussi selon le mode de recueil de l'information, déclaratif ou observationnel, rétrospectif ou prospectif. La plupart des études concernant l'intubation non urgente en USI ou le LISA, très peu concernant la salle de naissance. Les pratiques de quelques pays (Royaume-Uni, Pologne, Australie, Etats-Unis et France) sont présentées ci-dessous.

Au Royaume-Uni, les pratiques ont évolué progressivement depuis les années 2000 pour l'intubation trachéale (Chaudhary, Chonat, Gowda, Clarke, & Curley, 2009; Hancock, Newell, Brierley, & Berry, 2000; Kelleher, Mallya, & Wyllie, 2009; Mimoglu et al., 2023; Whyte, Birrell, & Wyllie, 2000), mais une sédo-analgésie spécifique n'est pas encore considérée comme nécessaire par tous avant un LISA en particulier (Mimoglu et al., 2023; Reynolds et al., 2021).

Une enquête téléphonique réalisée en 1998 auprès de 239 USI a montré que 37% prescrivait une sédo-analgésie avant une intubation, principalement avec de la morphine. Un protocole était présent dans 14% des unités (Whyte et al., 2000).

Deux études téléphoniques ont été réalisées à deux périodes différentes en 2007, l'une auprès de 224 unités de néonatalogie du Royaume-Uni (Kelleher et al., 2009), l'autre auprès de 50 niveaux III (Chaudhary et al., 2009). Au niveau national, une sédation-analgésie était réalisée par 93% des unités et 76% d'entre elles avaient un protocole dédié. La morphine était utilisée dans 80% des cas, seule ou associée à un curare dans 20% des cas (Kelleher et al., 2009). Dans les niveaux III, 90% rapportaient une sédo-analgésie avant une intubation non urgente, 77% avaient un protocole spécifique. La morphine et le fentanyl étaient principalement utilisés, associés à un curare dans 82% des cas (Chaudhary et al., 2009).

Une récente étude a été réalisée durant deux mois fin 2021 sous forme de questionnaire en ligne envoyé aux 191 services de néonatalogie du Royaume-Uni (Mimoglu et al., 2023). Le taux de réponse des centres était de 41% (78/191), et 90 médecins ont répondu au questionnaire. Au niveau centre, une sédo-analgésie spécifique était réalisée dans 100% des cas avant une intubation trachéale et dans 50% avant un LISA. La très grande majorité avait un protocole spécifique pour les deux procédures. Au niveau individuel, plus de 90% des répondants déclaraient ne pas faire de sédo-analgésie en cas d'urgence (degré d'urgence non défini). Pour l'intubation trachéale, sept combinaisons médicamenteuses étaient décrites, les médicaments

principaux étant le fentanyl, la morphine puis le propofol par ordre de fréquence, associés ou non à un curare. Pour le LISA, dix combinaisons différentes étaient décrites, fentanyl majoritairement mais aussi sucrose seul ou l'atropine seule (Mimoglu et al., 2023).

Aucune étude prospective observationnelle n'a étayé ces résultats.

En 2021, des recommandations anglaises ont été rédigées pour l'implémentation de la méthode LISA dans les services du Royaume-Uni (Reynolds et al., 2021). Une sédo-analgésie systématique n'est pas recommandée mais doit être considérée au-delà de 32 SA, et est laissée à l'appréciation de l'opérateur. En cas de sédo-analgésie, l'utilisation de fentanyl à 0.7 µg/kg est recommandée. De façon intéressante, l'opinion des parents a été recueillie quant à l'usage d'une sédo-analgésie : 35% favorisent le confort de leur enfant malgré le risque d'effets secondaires et 35% préfèrent ne pas avoir recours à une sédo-analgésie pour un geste inconfortable mais de courte durée (Reynolds et al., 2021).

En Pologne, la méthode LISA a été implantée récemment (Szczapa, Hozejowski, & Krajewski, 2020). L'analyse secondaire de l'étude polonaise sur la mise en place du LISA dans les USI du pays a montré que seuls 20% des nouveau-nés recevaient une prémédication spécifique avant le geste (Krajewski et al., 2020).

En Australie, en 1999 le taux de sédo-analgésie déclaré était de 67% pour les nouveau-nés prématurés et 70% pour les nouveau-nés à terme (Hancock et al., 2000). Sept médicaments ou associations médicamenteuses étaient décrits avec une utilisation large de fentanyl-curare-atropine (Hancock et al., 2000). En 2010, une enquête en ligne était envoyée aux 30 USI d'Australie et Nouvelle-Zélande (B. Wheeler, Broadbent, & Reith, 2012). Toutes pratiquaient une sédo-analgésie spécifique avant une intubation non urgente, dont 93% (28/30) associaient un curare à un opiacé.

Malgré des recommandations nationales publiées en 2010 pour l'analgésie de l'intubation trachéale néonatale (Kumar et al., 2010) et plusieurs études sur le sujet depuis les années 1990, c'est paradoxalement aux Etats-Unis que l'évolution des pratiques semble la plus lente, que ce soit pour l'implémentation du LISA dans les USI du pays (Kakkilaya & Gautham, 2023) que pour celle d'une sédo-analgésie avant l'accès aux VAS (Ali et al., 2024; Sara K. Neches et al., 2023).

Lors d'une première enquête réalisée en 1991 auprès de 74 USI universitaires, 57% des répondants déclaraient n'utiliser jamais de sédatifs, 27% rarement, 13% occasionnellement et

3% en routine. Parmi ceux utilisant des sédatifs, 76% déclaraient les réserver pour les intubations difficiles chez le nouveau-né à terme (Ziegler & Todres, 1992).

En 2006, dans une autre enquête par email auprès de 78 responsables d'USI universitaires, 43% déclaraient toujours utiliser une prémédication avant intubation trachéale, et 24% avaient un protocole spécifique. La morphine et le fentanyl étaient utilisés le plus souvent seuls (57% des répondants) (Sarkar et al., 2006).

En 2015, un questionnaire en ligne de 15 items était envoyé à 693 néonatalogues américains, dont près de la moitié exerçait depuis plus de 15 ans (Muniraman, Yaari, & Hand, 2015). Les trois-quarts d'entre eux estimaient qu'une prémédication devait être réalisée en cas d'intubation non urgente mais 34% seulement déclaraient en faire une régulièrement, avec une grande variabilité de pratiques entre les centres. La réalisation d'une prémédication était corrélée à la présence d'un protocole spécifique, rapporté par 44% des répondants. L'usage d'un opiacé seul était rapporté par 25% des répondants, une association opiacé-sédatif par 37% et une association opiacé-curare-atropine par 20%. Environ 25% des néonatalogues interrogés n'étaient pas informés des recommandations publiées par l'académie américaine de pédiatrie en 2010 (Kumar et al., 2010), et seuls 33% déclaraient avoir changé leurs pratiques suite à ces recommandations (Muniraman et al., 2015).

Deux études très récentes, l'une observationnelle, l'autre déclarative, montrent une absence de prémédication dans 20 à 30% des cas d'intubations non urgentes (Ali et al., 2024; Sara K. Neches et al., 2023). L'étude observationnelle, monocentrique et réalisée entre 2017 et 2021, a analysé 352 intubations chez 253 nouveau-nés d'âge gestationnel médian de 28 SA (Sara K. Neches et al., 2023). Une prémédication dite « complète » associant un opiacé, un curare et de l'atropine était réalisée dans 23% des cas. Une prémédication dite « partielle » était réalisée dans 45% des cas (opiacé et curare : 1%, opiacé et atropine : 62%, opiacé seul : 16% , atropine seule : 21%). Il n'y avait pas de prémédication dans 32% des cas. La survenue d'effets secondaires liés à l'intubation était corrélée à l'absence de prémédication ou à une prémédication partielle (Sara K. Neches et al., 2023). L'étude déclarative consistait en l'envoi d'un questionnaire par email à 170 responsables d'USI de type III et IV sur leurs pratiques en cas d'intubation non urgente (Ali et al., 2024). Une prémédication était réalisée « toujours », « parfois », « jamais » par 41%, 38% et 21% des répondants respectivement. Un protocole écrit spécifique était présent dans 46% des unités. En présence d'un protocole, une prémédication était réalisée dans 65% des cas. En l'absence de protocole, une prémédication n'était jamais réalisée dans un tiers des cas. Les médicaments utilisés étaient le fentanyl, le midazolam et la

morphine dans 68%, 38% et 26% respectivement. Une association fentanyl-atropine était réalisée dans 21% des cas et fentanyl-atropine-curare dans 38% des cas (Ali et al., 2024).

En France, plusieurs études prospectives observationnelles (Carbajal et al., 2008; Durrmeyer et al., 2013; Simon, Trifa, Mokhtari, Hamza, & Treluyer, 2004; E. Walter-Nicolet et al., 2019; E. Walter-Nicolet et al., 2021; E. Walter-Nicolet, Zanichelli, Coquery, & Cimerman, 2014) ou déclaratives (Bissuel, Deguines, & Tourneux, 2013; Boiron, Merlot, Loron, Durrmeyer, & Guyot, 2017; E. Walter-Nicolet et al., 2007) ont été publiées depuis une vingtaine d'années, que ce soit en USI ou en salle de naissance.

En USI, la première étude prospective, réalisée durant 10 jours en 2001 dans 75 services de réanimation pédiatrique et néonatale, a montré que 37% des 140 des nouveau-nés, 67% des 52 nourrissons de 92% des 12 enfants recevaient une sédo-analgésie spécifique avant une intubation trachéale (Simon, Trifa, Mokhtari, Hamza, & Treluyer, 2004).

En 2003, lors d'une enquête déclarative par questionnaires postaux conduite auprès de 46 services de niveau III et IIb, une sédo-analgésie spécifique avant une intubation trachéale était rapportée par 74% des centres dont 60% disaient avoir un protocole spécifique (E. Walter-Nicolet et al., 2007).

Et pourtant, en 2005, la vaste étude épidémiologique prospective observationnelle EIPPAIN-1 (Carbajal et al., 2008), conduite dans 13 centres de réanimation pédiatrique et néonatale d'Ile-de-France et incluant 430 nouveau-nés, a montré qu'une sédo-analgésie spécifique avant une intubation trachéale était réalisée dans 56% des cas, avec une grande variabilité inter-centre. Les principaux médicaments utilisés étaient les opiacés (67%) et le midazolam (53%) (Durrmeyer et al., 2013). Aucun facteur indépendant n'était associé à l'absence de sédo-analgésie dans cette étude.

Les résultats des pratiques des 16 centres de réanimation pédiatrique et néonatale d'Ile-de-France en 2011 (EIPPAIN-2) et la comparaison entre 2005 et 2011 a fait l'objet d'un travail présenté dans cette thèse, montrant une diminution du taux de sédo-analgésie spécifique de 56% à 47% entre les deux périodes (E. Walter-Nicolet et al., 2021).

Enfin, en 2014, une autre enquête déclarative a été menée auprès 130 personnes dans 64 services de niveau III français, portant sur la sédo-analgésie avant intubation des prématurés entre 28 et 32 SA, en dehors de la salle de naissance (Boiron et al., 2017). Une sédo-analgésie spécifique était administrée systématiquement par 57% des répondants, 32% souvent 10% parfois. Les deux-tiers (64%) des participants déclaraient disposer d'un protocole.

En salle de naissance, les études publiées sont peu nombreuses et principalement françaises. Dans une étude menée par Walter en 2003 (E. Walter-Nicolet et al., 2007), une sédo-analgésie spécifique avant intubation était déclarée dans 21% des maternités.

Une étude prospective observationnelle, menée fin 2009 dans deux maternités de type III parisiennes (E. Walter-Nicolet et al., 2014), l'une avec un protocole spécifique pour l'intubation en salle de naissance et l'autre sans protocole, a montré que 25% des nouveau-nés intubés avaient reçu une sédo-analgésie spécifique avant le geste, tous dans le centre avec protocole. Aucun prématuré de moins de 28 SA n'avait reçu de sédo-analgésie (E. Walter-Nicolet et al., 2014). En 2011, une enquête téléphonique, déclarative, a été menée auprès de 62 maternités (Bissuel et al., 2013). Un protocole spécifique était présent dans 58% des unités mais 29% des nouveau-nés devant recevoir du surfactant curatif en salle de naissance n'avaient aucune sédation-analgésie contre 77% de ceux traités par surfactant prophylactique (Bissuel et al., 2013). Pourtant, l'analyse des pratiques de sédo-analgésie en salle de naissance de l'étude EPIPAGE-2 conduite aussi en 2011, et qui fait aussi partie des travaux présentés dans la suite de cette thèse, a montré que seuls 5% des nouveau-nés de la cohorte recevaient une sédo-analgésie avant une intubation trachéale (E. Walter-Nicolet et al., 2019).

Une récente étude rétrospective a comparé les pratiques pour 3145 intubations trachéales entre les USI et les salles de naissances de neuf centres aux Etats-Unis (Herrick et al., 2020). Le taux de succès à la première tentative était de 48% en USI et 46% en salle de naissance, et le taux d'effets indésirables de 20% et 19% respectivement, dont 5% étaient considérés comme sévères. Au total, 38% et 89% des intubations étaient réalisées sans sédo-analgésie en USI et salle de naissance respectivement (Herrick et al., 2020).

Ces résultats contrastés montrent une différence entre l'intention déclarée et la pratique observée, avec une variabilité importante entre les pays, les centres et les individus. Le choix des médicaments n'est pas univoque mais une tendance à l'association opiacés-atropine est prédominante et l'utilisation d'un curare associé tend à augmenter (Ali et al., 2024; Sara K. Neches et al., 2023).

Un des freins à la réalisation d'une sédo-analgésie semble être le choix à faire dans l'arsenal thérapeutique disponible, avec la crainte des effets secondaires immédiats et à long terme, notamment pour une procédure rapide comme le LISA (Johnston & Kwon, 2018; Reynolds et al., 2021). Les recommandations américaines datent de 2010, n'ont pas été actualisées et peinent à s'implanter (Muniraman et al., 2015), mais une synthèse récente des médicaments

disponibles vient d'être publiée aux Etats-Unis, incitant à la réalisation d'une sédo-analgésie avant l'accès aux VAS (Neches, DeMartino, & Shay, 2023).

Les différentes classes thérapeutiques disponibles ainsi que les avantages et inconvénients de chacun pour l'accès aux VAS et l'intubation trachéale en particulier sont présentés ci-après. Indépendamment de l'usage de puissants antalgiques et/ou sédatifs, les moyens non pharmacologiques, bien qu'insuffisants pour procurer une analgésie efficace pour ce geste, doivent toujours y être associés (Breindahl et al., 2024). Ils ne sont pas développés dans cette thèse mais cela peut reposer sur : la désignation d'un leader pour coordonner la procédure dans le calme et en toute sécurité pour le patient, la diminution du bruit et de l'agitation autour du nouveau-né (limiter le nombre d'intervenants dans la pièce, suspendre les alarmes, parler calmement), la limitation de l'exposition lumineuse directe sur le nouveau-né, l'enveloppement du bas du corps et le maintien d'un cocon, le regroupement en flexion, la succion d'une tétine associée ou non à quelques gouttes de solution sucrée selon le degré de la détresse respiratoire avant la sédation, la présence des parents si ces derniers le souhaitent et avec un accompagnement dédié, etc. (Brei et al., 2021; Pichler et al., 2023; Pillai Riddell et al., 2023). L'ensemble de ces moyens non pharmacologiques contribue à procurer au nouveau-né, ainsi qu'à ses parents et aux opérateurs effectuant le geste, un environnement plus serein et moins stressant, favorisant probablement aussi le succès. Au décours de la procédure, ces mêmes moyens non-pharmacologiques, une installation propice au confort du nouveau-né, une mise en peau-à-peau avec un parent si son état le permet et une sédo-analgésie adéquate si nécessaire, doivent aussi être mises en place, notamment si le geste a été réalisé sans sédo-analgésie (Höck, Posod, Waltner-Romen, Kiechl-Kohlendorfer, & Griesmaier, 2021).

3.2. Les médicaments cibles et recommandations actuelles

Le produit idéal pour accéder aux VAS dans les meilleures conditions devrait avoir des propriétés antalgiques et sédatives, être facile à administrer, avoir un délai d'action rapide et une durée d'action courte et être dénué d'effets secondaires. Le « Saint Graal » n'existant pas, aucun médicament ne réunit ces caractéristiques, mais l'association de plusieurs de ceux disponibles dans l'arsenal thérapeutique peut permettre d'atteindre cet objectif, en dehors des effets secondaires propres à chacun et dont il faut tenir compte.

Une autre difficulté en néonatalogie est l'usage de la plupart des produits disponibles hors autorisation de mise sur le marché (AMM) (S. K. Neches et al., 2023; van den Anker & Allegaert, 2017). Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie manquent dans

cette population avec des variations inter et intra-individuelles importantes, dépendantes de l'âge gestationnel, de l'âge postnatal mais aussi de l'état de santé du nouveau-né (Tauzin et al., 2022). Mais absence d'AMM ne signifie pas absence de connaissances cliniques, pharmacologiques et/ou fondamentales développées depuis une quarantaine d'années dans le domaine de la douleur du nouveau-né et qui peuvent être appliquées pour l'analgésie néonatale (van den Anker & Allegaert, 2017).

Trois types de médicaments peuvent être envisagés pour l'accès aux VAS, les opiacés, les sédatifs et les anesthésiques que les recommandations américaines de 2010 ont classé en trois catégories (recommandés, acceptables, non recommandés) (Kumar et al., 2010) et synthétisées dans le tableau ci-dessous.

L'utilisation de médicaments à délai d'action rapide et durée d'action courte était préconisée, en évitant les sédatifs seuls, dénués d'effet antalgique comme le midazolam. L'usage de curare sans antalgique était à proscrire. La voie intraveineuse devait être favorisée mais la voie intramusculaire pouvait être envisagée en cas d'impossibilité d'obtenir un accès veineux (Kumar et al., 2010).

Ces recommandations préconisaient une sédo-analgésie pour toute intubation non urgente, en salle de naissance ou en USI, sans que soit définie la notion d'urgence.

Enfin, la rédaction de protocoles spécifiques était recommandée afin d'augmenter la compliance à cette pratique et limiter le risque d'erreurs d'administration et d'effets secondaires.

Pour une intubation non urgente, les recommandations canadiennes préconisaient une association de fentanyl et succinylcholine (Barrington, 2011).

Tableau : principaux médicaments envisageables, seul ou en association, pour l'intubation non urgente (d'après Kumar et al, 2010).

	Opiacés	Sédatifs	Anesthésiques	Curares
Recommandés	Fentanyl			Vecuronium Rocuronium
Acceptables	Remifentanil Morphine	Midazolam	Propofol	Pancuronium Succinylcholine
Non recommandés		Midazolam chez le nouveau-né prématuré		

On remarque que la kétamine ne figurait pas dans les recommandations de 2010, de même que le sufentanil dont l'utilisation est peu répandue aux Etats-Unis.

L'atropine n'étant ni antalgique ni sédatif mais vagolytique pure ne figure pas dans ce tableau. Elle prévient de la bradycardie réflexe et de l'hypersalivation liées à la laryngoscopie, et peut être utilisée de façon préventive ou curative (Durrmeyer et al., 2022; Kumar et al., 2010; Sara K. Neches et al., 2023). Ses indications et modalités d'utilisation, qui figurent dans l'article des recommandations de bonne pratique, ne seront pas développées dans cette thèse.

Les récentes publications montrent un changement de paradigme : la morphine est de moins en moins utilisée en raison de son trop long délai d'action, l'usage du propofol et de la kétamine s'est développé, celui du rémifentanil a diminué, l'association fentanyl-curare tend à se répandre en USI (Mari et al., 2019; Mimoglu et al., 2023; Muniraman et al., 2015). Les voies intramusculaire ou intra-rectale ne sont jamais proposées, mais la voie intranasale apparaît comme une alternative possible en cas d'absence d'accès veineux (Cheng, Tabbara, Cheng, & Shah, 2021; Durrmeyer et al., 2022; Snyers, Tribolet, & Rigo, 2022; Tribolet, Hennuy, Snyers, Lefebvre, & Rigo, 2022).

Le dernier article de cette thèse présentant une revue de la littérature et les recommandations françaises récemment proposées à partir de cette dernière (Durrmeyer et al., 2022), les paragraphes suivants font une brève synthèse des trois catégories de médicaments utilisables.

3.2.1 Les opiacés

La morphine, médicament ayant fait l'objet du plus de recherche dans les premières années, n'est pas le plus approprié pour réduire les effets adhésifs liés à la laryngoscopie, notamment la bradycardie et l'hypoxie (S. K. Neches et al., 2023). Elle s'administre par voie veineuse. Le délai d'action est trop long (5 à 15 minutes) et les doses à utiliser pour obtenir un effet antalgique et sédatif sont trop importantes et d'effet trop prolongé pour un geste de courte durée (Kumar et al., 2010).

Le fentanyl est un opiacé de synthèse cent fois plus puissant que la morphine, de délai d'action rapide (1 à 3 minutes) et de durée d'action courte (30 à 60 minutes). Il est administrable par voie veineuse ou intranasale. Les effets secondaires hémodynamiques et respiratoires sont faibles mais une rigidité thoracique peut survenir, qui peut être prévenue ou levée par l'usage associé d'un curare.

Le rémifentanil est aussi un opiacé de synthèse, de délai d'action quasi-immédiat et de durée d'action brève (moins de 10 minutes), en faisant une molécule intéressante pour le LISA. Il est administrable par voie veineuse uniquement. Le risque principal de ce médicament est la rigidité thoracique parfois sévère induite. Peu de données sont cependant disponibles chez le nouveau-né, ce qui fait qu'il est peu utilisé pour l'intubation trachéale en USI ou en salle de naissance.

Le sufentanil, opiacé de synthèse mille fois plus puissant que la morphine, est régulièrement utilisé en sédation-analgésie avant intubation dans les USI françaises mais n'est mentionné dans aucune recommandation ou synthèse de la littérature américaine (Barrington, 2011; Kumar et al., 2010; S. K. Neches et al., 2023; Sara K. Neches et al., 2023). Son délai d'action est très rapide (1 à 3 minutes) et sa durée d'action de 15 à 20 minutes.

Un des effets limitants de l'usage des opiacés est le risque d'apnées secondaires, limitant ainsi leur usage avant une procédure LISA ou si une extubation rapide est envisagée.

3.2.2. Sédatifs – Midazolam

Le midazolam n'est pas recommandé par la littérature américaine pour l'intubation trachéale, notamment chez le prématuré (Kumar et al., 2010; S. K. Neches et al., 2023), en raison de ses effets indésirables immédiats et à long terme, mais il est malgré tout régulièrement utilisé en particulier en France et au Royaume-Uni (Baleine et al., 2014; Mimoglu et al., 2023). Il peut être administré par voie veineuse et intranasale, mais cette dernière est douloureuse en raison d'une sensation de brûlure (Baleine et al., 2014). Son délai et sa durée d'action sont variables mais plutôt long (5 à 15 minutes) et il est dénué de tout effet antalgique, contre-indiquant son utilisation sans antalgique associé.

3.2.3. Les anesthésiques non morphiniques : propofol, kétamine

Le propofol est un puissant sédatif hypnotique, utilisé en induction anesthésique au bloc opératoire ou pour une analgésie procédurale chez l'enfant et l'adulte. Son administration ne peut être qu'intraveineuse. Il a un délai d'action très brève (1 à 2 minutes) et une durée d'action courte (3 à 10 minutes), permet le maintien d'une ventilation spontanée, ce qui en fait un produit intéressant pour l'intubation trachéale ou le LISA (Durrmeyer et al., 2022; S. K. Neches et al., 2023). Malgré un faible effet antalgique (Bandschapp et al., 2010), il est souvent associé à un antalgique plus puissant. Son injection peut être douloureuse et il peut entraîner une

hypotension profonde, limitant son utilisation aux nouveau-nés stables sur le plan hémodynamique. Classé comme produit « acceptable » par l'académie américaine de pédiatrie (Kumar et al., 2010), il est peu utilisé par les pays anglo-saxons qui utilisent plutôt un opiacé associé ou non à un curare (Ali et al., 2024; Mimoglu et al., 2023; Muniraman et al., 2015).

La kétamine est un agent anesthésiant dissociatif, antalgique et sédatif, utilisé en induction anesthésique en pédiatrie. Elle peut s'administrer par voie intraveineuse ou intranasale. Son délai d'action est court (1 minute) et sa durée d'action est brève (5 à 10 minutes). Elle permet de garder une ventilation spontanée, mais peut parfois être associée à une apnée, un laryngospasme ou une augmentation des sécrétions salivaires et respiratoires (S. K. Neches et al., 2023).

3.2.4. Les curares

Bien que dénués de tout effet antalgique et sédatif, les curares sont de plus en plus utilisés associés à un opiacé lors de la sédo-analgésie avant une intubation trachéale mais avec une grande variabilité de pratiques, et surtout dans les centres ayant un protocole (Ali et al., 2024; Mimoglu et al., 2023; B. Wheeler et al., 2012). Ils améliorent les conditions d'intubation en permettant un relâchement musculaire complet et une meilleure visualisation des cordes vocales, facilitant la réussite du geste et limitant les effets adverses de la laryngoscopie (Herrick et al., 2023; Ozawa et al., 2019). La paralysie musculaire complète inhibe tout mouvement respiratoire, ce qui interdit formellement son utilisation lorsqu'une ventilation spontanée doit être maintenue. De plus, une oxygénation par une ventilation efficace au masque doit être entreprise. Un usage sans antalgique associé est à proscrire (Durrmeyer et al., 2022; Kumar et al., 2010).

Plusieurs curares peuvent être utilisés, en favorisant ceux ayant une durée d'action courte (moins de 30 minutes) (succinylcholine, atracurium, mivacurium), privilégiés en Europe (Durrmeyer et al., 2017; Mimoglu et al., 2023). Les curares d'action plus longue (rocuronium, vecuronium) sont les plus utilisés aux Etats-Unis (Muniraman et al., 2015; Sara K. Neches et al., 2023).

DEUXIEME PARTIE – METHODOLOGIE

Trois des quatre articles présentés dans cette thèse sont des résultats issus d'analyses secondaires des études EPIPAGE-2 et EIPPAIN-2 qui sont brièvement présentées, de même que les principales méthodes statistiques utilisées pour les analyses.

1. Sources des données

1.1 EPIPAGE-2

L'étude EPIPAGE-2 est une étude de cohorte prospective, longitudinale, réalisée en 2011 dans 546 maternités de 25 régions françaises (Lorthe et al., 2021). L'objectif était d'étudier la survie et la survie sans morbidité néonatale sévère chez les nouveau-nés prématurés entre 22 et 34 SA (Ancel et al., 2015; Ancel, Goffinet, & Group, 2014).

L'étude s'est déroulée du 28/03 au 31/12/2011. Les nouveau-nés extrêmes prématurés (22-26 SA) et grands prématurés (27-31 SA) étaient inclus respectivement sur une période de 8 mois (35 semaines) et 6 mois (26 semaines), et un échantillon de nouveau-nés prématurés dits tardifs (32-34 SA) était recruté sur une période de 5 semaines. Les deux parents des enfants éligibles, définis d'après l'âge gestationnel, devaient donner leur non opposition après avoir reçu une information éclairée. Une non opposition des deux parents permettait l'inclusion, le refus de participation étant le seul motif d'exclusion.

Un suivi régulier à long terme de tous les enfants survivants inclus dans l'étude était planifié et proposé aux familles à la sortie de l'hôpital. Entre 2011 et 2017, trois étapes de suivi étaient planifiées : à 1 et 2 ans d'âge corrigé puis à 5 ½ ans.

A la naissance et durant toute la période néonatale, les données maternelles et néonatales étaient recueillies à partir des dossiers médicaux. Un auto-questionnaire maternel était complété à la sortie de néonatalogie et à chaque étape du suivi. A 2 ans, les parents et le pédiatre référent de l'enfant devaient compléter un questionnaire de santé. Les parents devaient en outre compléter l'ASQ 2 ans. A 5 ½ ans, un examen clinique complet et une évaluation cognitive standardisée étaient réalisés.

Les données collectées portaient sur la santé maternelle, la prise en charge anténatale, obstétricale, la prise en charge néonatale, les caractéristiques socio-démographiques et socio-économiques de la famille et toutes les données de suivi.

Parallèlement, les pratiques des maternités et des services de néonatalogie participant ont été recueillies (caractéristiques de la structure, organisation, politique et pratiques de service). Au

total, 90% et 98% des maternités de niveau II et III ont répondu, et 98% et 100% des services de néonatalogie de type II et III (Lorthe et al., 2021).

1.2 EIPPAIN-2

L'étude EIPPAIN-2, étude ancillaire d'EIPAGE-2, est une autre étude de cohorte prospective observationnelle dont l'objectif était de collecter en temps réel tous les gestes douloureux et inconfortables réalisés aux nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale, l'analgésie associée (préventive ou continue, pharmacologique ou non pharmacologique) de même que l'évaluation de la douleur provoquée par les gestes invasifs (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01346813). Les politiques d'unité, l'organisation des soins, les pratiques de service étaient également recueillies. L'étude a été menée dans 16 réanimations néonatales et/ou pédiatriques d'Ile-de-France, du 2/6 au 12/07/2011. Tous les nouveau-nés à terme (moins de 28 jours de vie) ou prématuré (jusqu'à 45 semaines d'âge corrigé), étaient inclus dans l'étude, du jour de leur admission au 14^e jour d'hospitalisation, ou bien sortie/décès selon la chronologie de l'événement. Les enfants prématurés inclus dans EIPAGE-2 étaient aussi inclus dans EIPPAIN-2 durant le temps de cette dernière.

La première étude EIPPAIN-1 avait eu lieu en 2005 (Carbajal et al., 2008), permettant ainsi une comparaison des pratiques entre les deux périodes. Dans chacune de ces deux études, environ 450 nouveau-nés ont été inclus, et 60 000 gestes douloureux et/ou inconfortables ont été rapportés et analysés. Les services de réanimation d'Ile-de-France participant à ces deux études étaient représentatifs des pratiques en France métropolitaine.

2. Méthodes statistiques

Quatre des principales méthodes statistiques utilisées dans les analyses sont décrites : la pondération, l'imputation multiple, les modèles de régression multiniveaux et Generalized Estimating Equations (GEE) ainsi que le score de propension.

2.1 La pondération

En raison des durées de recrutement différentes selon l'âge gestationnel de naissance dans EIPAGE-2, les nouveau-nés extrêmes prématurés, recrutés plus longtemps, étaient surreprésentés dans la population incluse (population source). Pour obtenir des estimations représentatives et extrapolables à l'ensemble des naissances prématurées survenues entre 22 et 34 SA (population cible), il était nécessaire de redresser l'échantillon en donnant un poids plus

important aux nouveau-nés inclus pendant une durée plus courte. Le coefficient de pondération pour chaque enfant a été calculé par un rapport entre le nombre de semaines de recrutement pour son terme de naissance et la durée totale de l'étude (35 semaines) : entre 22 et 26 SA, durée de recrutement de 35 semaines, le poids était égal à 1 ; entre 27 et 31 SA, durée de recrutement de 26 semaines, le poids était de 1,35 (35/26) ; et entre 32 et 34 SA, durée de recrutement de 5 semaines, le poids était de 7 (35/5).

Toutes les analyses descriptives (pourcentages, médianes, etc.) ont pris en compte cette pondération, les mesures d'association ont été ajustées sur l'âge gestationnel.

2.2 L'imputation multiple

EPIPAGE-2 est une large cohorte en population dont le principe est le suivi longitudinal, à l'échelle individuelle, d'un groupe de sujets. De très nombreuses données ont été recueillies à l'inclusion de chaque patient, puis à chaque étape du suivi.

Sur les 8400 naissances éligibles, 7804 (93%) ont été incluses et plus de 3000 variables recueillies (Lorthe et al., 2021). Entre la sortie de néonatalogie en 2011 et 2017, trois étapes de suivi étaient proposées aux familles à 1 et 2 ans d'âge corrigé puis à 5 ½ ans. Dès l'inclusion puis à chaque étape du suivi, le risque de données manquantes lors du recueil d'une part et du fait de perdus de vue d'autre part, était inévitable en raison de la méthodologie même de l'étude, et malgré l'implication des familles et l'attention portée à l'exhaustivité des données à chaque étape de l'étude.

Lors de la constitution de la cohorte, un biais de sélection pouvait survenir dès l'inclusion en cas de refus de participation ou de non exhaustivité dans le repérage des éligibles.

Lors du suivi, il y avait inévitablement des perdus de vue ou un arrêt volontaire de participation à l'étude (attrition de la cohorte). Cette attrition est souvent sélective : les perdus de vue et les non-répondants diffèrent des participants, en particulier par l'état de santé ou le niveau socio-économique. Cela peut entraîner des estimations biaisées et moins précises, en particulier lorsque l'analyse est centrée sur les individus pour lesquels toutes les données sont renseignées (cas complets) (Sterne et al., 2009). Il est utile de comparer les caractéristiques des patients avec et sans données manquantes pour estimer le sens du biais, notamment pour l'exposition principale. Par exemple, dans l'étude sur le neurodéveloppement à 5 ½ ans des enfants exposés aux opiacés et midazolam, le nombre de données manquantes concernant l'exposition aux médicaments d'intérêt était comparable entre les enfants suivis et les perdus de vue. Il aurait été dommageable d'avoir plus d'exposés dans les perdus de vue, ce qui aurait pu masquer une association avec l'exposition.

On distingue trois mécanismes de données manquantes (Donders, van der Heijden, Stijnen, & Moons, 2006; Sterne et al., 2009) :

- Les données dites MCAR (Missing Completely At Random), c'est-à-dire manquantes complètement au hasard, lorsque la variable d'intérêt et la probabilité qu'elle soit manquante sont indépendantes. La probabilité d'absence d'une donnée est identique pour chaque observation. Cette situation est rare en pratique. Par exemple, chaque parent interrogé décide de répondre à la même question en lançant un dé et refuse de répondre si la face 4 apparaît.
- Les données dites MAR (Missing At Random), c'est-à-dire manquantes de façon aléatoire, lorsque la valeur de la variable d'intérêt et la probabilité qu'elle soit manquante sont indépendantes, conditionnellement à certaines caractéristiques du sujet, qui elles, sont connues. Par exemple, en salle de naissance, la réponse à la question « intubation en salle de naissance » est « oui » et la case « sédation-analgésie avant intubation » est non renseignée.
- Les données sont dites MNAR (Missing Not At Random), c'est-à-dire manquantes de façon non aléatoire, lorsqu'il y a une corrélation entre la valeur de la variable d'intérêt et la probabilité qu'elle soit manquante. La probabilité d'absence de la valeur dépend d'une variable dépend de variables qui n'ont pas été observées. Par exemple dans les questionnaires parents, l'absence de réponse peut être liée au fait que la réponse est difficile à assumer par les parents interrogés.

L'imputation multiple est réalisée sous l'hypothèse MAR.

Le principe de l'imputation est de « remplacer » les valeurs manquantes, liées à des données non disponibles chez les participants ou à la non-participation, à partir des données disponibles des participants et des non-participants, en créant plusieurs jeux de données complets plausibles (Rezvan, White, Lee, Carlin, & Simpson, 2015; Sterne et al., 2009). Il faut pour cela créer un modèle d'imputation, ce qui nécessite trois étapes :

- La première consiste à choisir les variables à inclure dans le modèle : classiquement, le critère de jugement et toutes les variables explicatives utilisées dans le modèle final, ainsi que les prédicteurs potentiels des données manquantes (par exemple la participation aux étapes de suivi de la cohorte est liée au niveau socio-économique des familles, qui doit donc être pris en compte lorsque l'on impute les données manquantes à cinq ans).

- La deuxième étape permet d'indiquer quel modèle doit être utilisé pour imputer les différentes catégories de variables (régression logistique pour des variables binaires, régression linéaire pour les variables continues, etc.). On parle dans ce cas d'imputation multiple par équations chaînées (ou MICE : Multiple Imputation by Chained Equations) (Rezvan et al., 2015).
- La troisième étape consiste à définir le nombre d'imputations. Pour certains auteurs, il doit être supérieur à 5, pour d'autres au moins égal au pourcentage de données manquantes (par exemple, 40 imputations multiples si les données initiales ont 40% de données manquantes) (Rezvan et al., 2015; White, Royston, & Wood, 2011).

Dans un second temps, les analyses sont effectuées sur chaque jeu de données complet obtenu après imputation et les résultats sont combinés selon les règles de Rubin (Rubin & Schenker, 1991). L'estimation de la variance prend en compte la variabilité intra-imputation (au sein de chaque jeu de données) et la variabilité inter-imputation (entre les jeux de données), et tient compte de l'incertitude liée aux valeurs imputées (Rezvan et al., 2015; Rubin & Schenker, 1991). Dans tous les cas, il est conseillé de comparer les estimateurs obtenus sur cas complets et sur données imputées ainsi que de réaliser des analyses de sensibilité, car l'imputation multiple est réalisée sous l'hypothèse MAR, qui n'est pas souvent vérifiable (Rezvan et al., 2015; Sterne et al., 2009).

2.3 Les modèles de régression logistique multiniveaux et GEE

La régression logistique est un modèle mathématique très fréquemment utilisé pour étudier des associations entre une exposition (par exemple recevoir une sédo-analgésie Oui/Non) et un critère de jugement (par exemple avoir un âge gestationnel plus élevé ou être dans un centre qui dispose d'un protocole ou avoir des anomalies neurodéveloppementales à 5 ans). Elle permet de mesurer la relation entre une variable binaire à expliquer et une ou plusieurs variables explicatives, catégorielles ou numériques continues, en tenant compte des facteurs de confusion identifiés (El Sanharawi & Naudet, 2013).

Le choix des variables explicatives à inclure dans le modèle de régression est guidé par les connaissances cliniques et scientifiques (physiopathologie de la maladie, variables cliniquement pertinentes, données de la littérature, etc.). Il est nécessaire de trouver un équilibre entre la sélection de trop de facteurs notamment si l'échantillon est de faible effectif (perte de puissance, risque de sur-ajustement) et de trop peu de facteurs (confusion résiduelle, moins bonne adéquation du modèle) (Variyath & Brobbey, 2020).

La régression logistique multivariée permet de mesurer l'association entre l'exposition étudiée et le critère de jugement, « indépendamment » (« toute chose égale par ailleurs ») des autres facteurs d'ajustement inclus dans le modèle. Cette association s'exprime sous forme d'un odds-ratio ajusté et son intervalle de confiance à 95%.

Dans EPIPAGE-2, et dans une moindre mesure EIPPAIN-2 (car les patients et les centres sont moins nombreux, les mères ne sont pas incluses dans cette étude), les données sont structurées de façon hiérarchique : les enfants (niveau 1), les services qui les accueillent (niveau 2), les mères (niveau 3). En effet, les enfants d'un même centre ne sont pas indépendants et sont soumis à la même politique ou aux mêmes protocoles dans un centre donné (effet centre). De même, les enfants issus d'une grossesse multiple sont non-indépendants vis-à-vis des données maternelles le cas échéant (leurs données individuelles comme l'âge gestationnel ou les traitements reçus pendant la grossesse sont corrélées).

Les individus d'un même groupe partagent donc des caractéristiques communes, qui ne sont pas toutes mesurables. Une analyse classique, ne prenant pas en compte la non-indépendance des données, risquerait de donner des résultats biaisés (sous-estimation de la variance par exemple). Les modèles multiniveaux ont été développés pour analyser ce type de données (Diez Roux, 2002; Sanagou, Wolfe, Forbes, & Reid, 2012). Le modèle GEE est une extension des modèles linéaires généralisés permettant aussi de prendre en compte les données corrélées (Variyath & Brobbey, 2020; Zeger & Liang, 1986).

Pour prendre en compte la structure hiérarchique des données, enfant (niveau 1) d'une part et unité de prise en charge (service d'hospitalisation) (niveau 2) d'autre part, un modèle de régression logistique multiniveau à effets fixes et intercept aléatoire (unité de prise en charge) a été construit dans notre travail sur les pratiques de sédo-analgésie avant intubation dans la cohorte EIPPAIN-2 (E. Walter-Nicolet et al., 2021). Dans le travail d'analyse des pratiques de sédo-analgésie avant intubation trachéale en salle de naissance (EPIPAGE-2) et celui sur le devenir neurodéveloppemental à 5 ½ ans après exposition aux opiacés et midazolam, c'est un modèle GEE qui a été appliqué afin de prendre en compte l'effet des centres et la non-indépendance des patients au sein de chacun d'entre eux (E. Walter-Nicolet et al., 2019).

2.4 Le score de propension

Le gold-standard pour estimer l'effet d'un traitement est l'essai randomisé contrôlé, idéalement en double aveugle, comparant le médicament ou l'intervention à évaluer à un placebo ou à un traitement de référence. La randomisation permet en effet d'équilibrer, dans les groupes

comparés, les caractéristiques des sujets, qu'elles soient connues ou inconnues, et ainsi limiter les biais de sélection et d'indication principalement.

Dans les études observationnelles comme EPIPAGE-2 ou EIPPAIN-2, il est possible d'étudier une association entre une exposition et le critère de jugement à condition de prendre en compte les biais d'indication : les patients qui reçoivent une sédo-analgésie n'ont souvent pas les mêmes caractéristiques que ceux qui n'en reçoivent pas. L'utilisation d'un score de propension permet de se rapprocher, à partir de données observationnelles, de la situation d'un essai randomisé (Austin, 2011). Ce score estime la probabilité qu'un patient donné reçoive le traitement, conditionnellement à ses caractéristiques initiales observées, et sert à équilibrer les caractéristiques des sujets dans les deux groupes, traité et non traité (Austin, 2011; Chang & Stuart, 2022). Le score résume donc, sous la forme d'une probabilité, un ensemble de covariables expliquant l'allocation de l'exposition.

Pour calculer le score, il faut choisir un ensemble de variables qui respectent les caractéristiques suivantes : les variables sont associées au critère de jugement indépendamment de l'exposition évaluée (par exemple l'âge gestationnel ou les variables psychosociales dans nos études), elles ne sont pas liées à l'effet de l'exposition et sont antérieures à celle-ci (par exemple l'Apgar à 5 minutes ou la corticothérapie anténatale), elles sont disponibles pour les traités et les non traités, et enfin elles sont cliniquement pertinentes (Austin, 2011; Garrido et al., 2014). Les comorbidités néonatales comme l'entérocolite ulcéronécrosante, même si elles sont associées au critère de jugement, peuvent survenir avant ou après l'exposition et sont des variables intermédiaires, et ne doivent donc pas être incluses dans le score. Une régression logistique permet ensuite d'attribuer un score à chaque individu.

Il faut ensuite évaluer la qualité du score, en vérifiant l'équilibre des covariables entre les deux groupes, exposé et non exposé. Il faut aussi déterminer la zone de support commun, c'est-à-dire la zone de superposition des deux groupes sur l'ensemble des valeurs du score. Ce support commun permet de vérifier qu'il est possible, pour chaque sujet traité, de trouver au moins un sujet non traité ayant les mêmes caractéristiques initiales. Pour cela, on peut comparer visuellement la distribution du score dans les deux groupes (figure 6).

Le score de propension peut ensuite être utilisé de différentes façon pour évaluer l'effet de l'exposition sur le critère de jugement : l'appariement, le seul détaillé ici car utilisé dans notre travail sur l'effet d'une exposition à une sédo-analgésie sur le neurodéveloppement à 5 ½ ans), la pondération inverse, l'ajustement et la stratification (Chang & Stuart, 2022).

L'appariement consiste à appairer un patient exposé avec un (ou plusieurs) patient non exposé ayant un score proche ou similaire. Les patients non appariés sont écartés de l'analyse, avec une perte d'effectif potentiellement importante si les groupes ont initialement des effectifs très différents ou si la zone de support commun est réduite. Il existe différentes méthodes d'appariement (score le plus proche, méthode du caliper) dont on vérifiera la qualité en comparant la distribution du score dans les groupes appariés (figure 7), puis les différences standardisées des covariables entre les deux groupes après appariement (figure 8). Cette méthode permet d'obtenir deux groupes comparables sur les caractéristiques incluses dans le score, à l'exception de l'exposition étudiée (dans notre étude un traitement par opiacés et/ou midazolam). L'un des inconvénients est de ne pas analyser les sujets ayant des scores extrêmes, ce qui peut limiter l'extrapolation des résultats à une population « tout venant ». C'est pour cela que dans notre étude, nous n'avons calculé un score de propension que sur la population des 27-31 SA, pour qui l'exposition était plus aléatoire que chez les 24-26 SA.

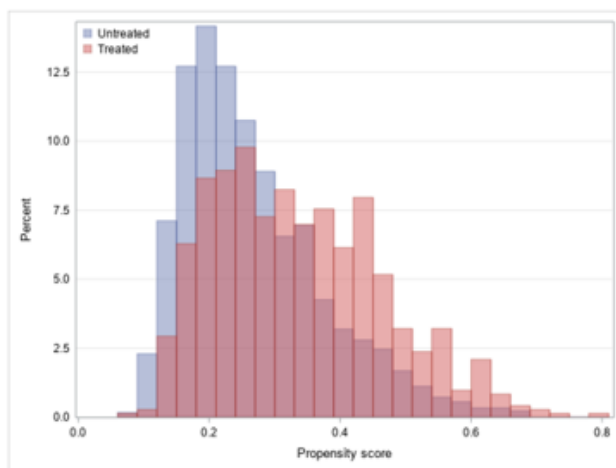


Figure 6 : répartition des traités et des non traités aux opiacés et/ou midazolam avant appariement (n=2502).

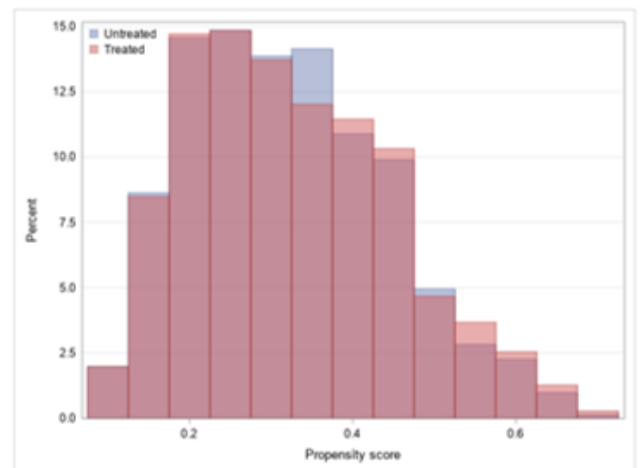


Figure 7 : répartition des traités et des non traités aux opiacés et/ou midazolam après appariement (n=1396).

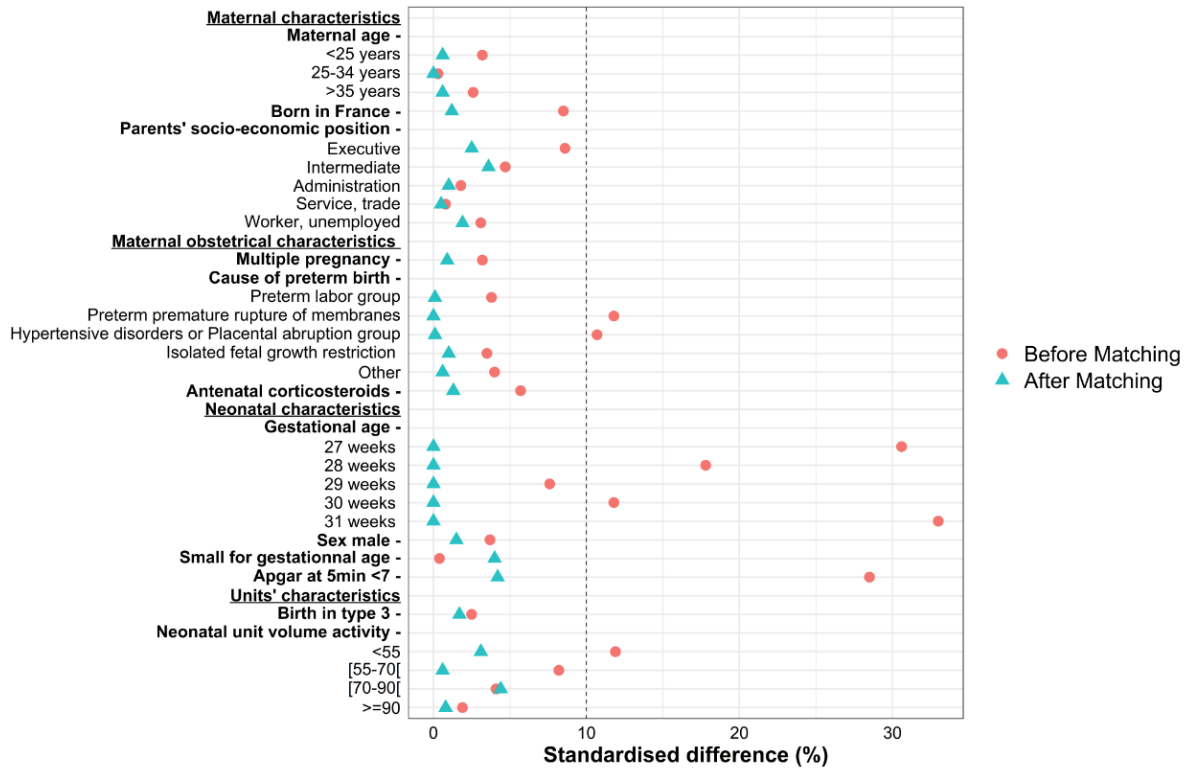


Figure 8 : différence standardisée des covariables du score de propension avant et après appariement.

Chaque point illustre la différence standardisée pour chaque variable avant (ronds rouges) et après (triangles bleus) l'appariement au score de propension. La ligne verticale à 10% illustre le seuil standard pour un déséquilibre acceptable entre les groupes.

TROISIEME PARTIE – RESULTATS

Devenir neurodéveloppemental à 5 ½ ans des enfants grands prématurés de la cohorte EPIPAGE-2 exposés à des opiacés et/ou du midazolam en période néonatale

L'objectif de cette étude était d'évaluer le devenir neurodéveloppemental à 5 ½ ans des enfants de la cohorte nationale prospective EPIPAGE-2 selon l'exposition ou non à ces médicaments.

Les enfants nés entre 24 et 31 SA révolues de la cohorte EPIPAGE 2, survivants et évalués sur le plan neurodéveloppemental à 5 ½ ans étaient comparés aux non exposés. La survenue d'un handicap léger, modéré ou sévère à 5 ans était évaluée.

L'analyse univariée entre les groupes montrant que l'exposition était plus fréquente (plus de 70%) chez les nouveau-nés extrêmes prématurés (24-26 SA), et plus aléatoire (entre 20 et 50%) chez ceux entre 27 et 31 SA, nous avons réalisé un score de propension dans ce groupe des 27-31 SA afin d'analyser plus précisément l'association éventuelle entre une exposition ou une absence d'exposition chez des patients ayant des caractéristiques communes. Enfin, une analyse par médicament (opiacés seuls, midazolam seul, association des deux) dans l'ensemble de la cohorte et dans la cohorte appariée sur le score de propension a été réalisée.

Dans cette étude de cohorte prospective dans une population de nouveau-nés grands prématurés entre 24 et 31 SA, l'exposition à des opiacés et/ou du midazolam en période néonatale n'était pas associée à des anomalies neurodéveloppementales à 5 ½ ans.

“Neonatal exposure to opioids and midazolam and neurodevelopment at age 5 ½ in very preterm infants”.

Cet article, soumis à *JAMA Network Open* en mars 2024, a été refusé en mai après une expertise par deux pairs. La critique riche et constructive réalisée nous a permis une reprise partielle des analyses pour une nouvelle soumission (revue ciblée : *Lancet Child and Adolescent Health*).

La version soumise à *Lancet Child and Adolescent Health* est présentée ci-après.

En revanche, la synthèse porte sur les résultats de la version initialement soumise, et dans laquelle la durée d'exposition n'était pas prise en compte, conduisant à des résultats différents (pas d'association entre une exposition aux opiacés et/ou midazolam et neurodéveloppement à 5 ans).

Title page

Neurodevelopmental outcomes at five years in children born very preterm according to neonatal exposure to opioids with or without midazolam – Results from the French nationwide EPIPAGE-2 cohort study.

Elizabeth Walter-Nicolet, MD, PhD ^{1,2,3}, Laetitia Marchand-Martin, MSc ¹, Andrei Scott Morgan, FRCPCH, PhD ^{1,4,5}, Monique Kaminski, MSc ¹, Valérie Benhammou, PhD ¹, Pierre-Yves Ancel, MD, PhD ¹, Pierre Tourneux, MD, PhD ⁶, Pierrat Véronique, MD, PhD ^{1, 7 #}, Durrmeyer Xavier MD, PhD ^{1, 7, 8 #}

1: University Paris-Cité, CRESS, Obstétrical Perinatal and Pediatric Epidemiology research team, EPOPé, INSERM, INRAE, Paris, France

2: Neonatal Intensive Care Unit – Saint Joseph Hospital – 185 rue Raymond Losserand 75014 Paris, France

3: Gynecology-obstetric department – Centre d'accueil et de soins hospitaliers – 403 Avenue de la république 92014 Nanterre, France

4: Elizabeth Garrett Anderson Institute for Women's Health London, University College London, London, UK

5: Department of Neonatology, National Maternity Hospital, Holles Street, Dublin, Ireland

6: Neonatal and Paediatric Intensive Care Unit, University hospital, Amiens, France.

PériTox - UMI 01, Medicine University, Picardie Jules Verne University, Amiens, France.

7 : Neonatal Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France.

8 : Université Paris Est Créteil, Faculté de Santé de Créteil, IMRB, GRC CARMAS, Créteil, France.

#: shared authorship position

Corresponding author:

Elizabeth Walter-Nicolet

Equipe EPOPé, Université Paris Cité, 4 Avenue de Verdun 75010, Paris, France

+ 33 6 64 48 25 15

Mail: elizabeth.walter@inserm.eu

Manuscript word count: 3471/3500

Abstract

Background

Despite concerns regarding their potential neurotoxicity to the developing brain, opioids with/without midazolam are frequently used in preterm neonates. The objective of this study was to evaluate preschool neurodevelopment in a cohort of children born very preterm, according to the duration of neonatal exposition to these drugs.

Methods

Secondary analysis of the French national prospective cohort study EPIPAGE-2 (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels, 2011). Patients included were children aged five years, born very preterm (24-31 weeks). Exposure to opioids with/without midazolam was reported as none, ≤ 7 or > 7 days. The primary outcome was moderate/severe neurodevelopmental disabilities (NDD), including motor, sensory and cognitive impairments. Percentages were weighted to account for the survey design. Analyses were conducted using generalised estimation equations and adjusted for perinatal confounders.

Findings

Among 3117 survivors, 1165 (35.9%) were exposed (762/1165 (68.0%) ≤ 7 days, 403/1165 (32.0%) > 7 days). Of these 49.5% received opioids only, 41.4% opioids and midazolam, and 9.1% midazolam only. Moderate/severe NDD occurred in 17.8%, 18.9%, and 31.7% in the unexposed, exposed ≤ 7 days, and exposed > 7 days groups, respectively. After adjustment, only exposure > 7 days was associated with increased rates of moderate/severe NDD (adjusted odds-ratio 2.07; 95% CI 1.32-3.26). Compared to the unexposed group, the mean difference (95% CI) Full-Scale Intelligence Quotient was -4.1 (-6.6 to -1.7) in children exposed > 7 days. Results were similar for children exposed to opioids with midazolam and in different gestational age groups (24-27 and 28-31 weeks).

Interpretation

In this population of children born very preterm, exposure to opioids with/without midazolam > 7 days was associated with a higher prevalence of moderate/severe NDD at five years. Cognition was significantly impaired.

Fundings

French Institute of Public Health Research, National Institute of Health and Medical Research, National Institute of Cancer, National Solidarity Fund for Autonomy, PremUp, APICIL foundations.

Research in the context

Evidence before this study

Despite concerns about their potential neurotoxicity to the immature brain and their effect on outcome, the use of opioids and/or benzodiazepines to manage pain and stress is standard practice in neonatal care. It is therefore of great importance to evaluate exposure to these drugs during the neonatal period and subsequent neurodevelopment. We searched Pubmed for articles published in English up to July 2024 using the terms “opioids”, “morphine”, “fentanyl”, “sufentanil”, “benzodiazepines”, “midazolam”, “preterm neonates”, “neurodevelopmental outcome”, “immature brain”. There is increasing evidence that the cumulative duration and/or dose of these drugs may be associated with adverse neurodevelopmental outcomes in early childhood, up to two years of age. Data on outcomes in the preschool years are controversial, either published before the widespread use of opioids/benzodiazepines or based on retrospective single-centre studies. The aim of this study was to investigate the association between neonatal exposure to opioids with/without midazolam, duration of exposure, and neurodevelopmental outcomes at five years in a large population-based cohort of children born very preterm.

Added value of this study

The findings, based on prospectively collected data from more than 3000 neonates born very preterm (< 32 weeks’ gestational age (GA)), indicate that cumulative exposure of more than seven days is associated with higher odds ratios of mild, moderate/severe neurodevelopmental impairment at five years, mainly related to a reduction in total full-scale intelligence quotient. The combination of opioids and midazolam was associated with the worst adverse effects. Children born extremely preterm (24-27 weeks) were no more vulnerable than those born very preterm (28-31 weeks).

Implications of all available evidence

Opioids with/without midazolam should be used with caution in very preterm neonates, as prolonged exposure is associated with an increased risk of adverse neurodevelopmental outcomes in the preschool years, mainly in the cognitive domain. A global strategy, including non-pharmacological approaches and family-centred care, should be considered for every preterm neonate to reduce both exposure to painful procedures and the use of such treatments. In cases where the patient's condition requires prolonged use of these drugs, it is essential to monitor the child's neurodevelopment closely and to inform the parents. The efficacy and safety of new drugs that could provide analgesia and/or sedation should be investigated.

Manuscript

Introduction

Although survival of extremely (< 28 weeks' gestational age (GA)) and very preterm (28-32 weeks' GA) neonates has improved in recent decades, these children remain at high risk of later neurodevelopmental delay.^{1,2} The causes of these impairments are interrelated, making it difficult to distinguish between neonatal events or treatments and later neurodevelopment. The invasive, painful procedures that neonates undergo are critical for their survival,³ but they can also affect their future development.⁴⁻⁶ Morphine and synthetic opioids can be used to alleviate pain and stress during invasive procedures or surgery, while benzodiazepines can be used to sedate preterm neonates undergoing mechanical ventilation.⁷ However, the benefit-risk balance of these interventions remains uncertain,⁷ leading to large inter-unit variability in opioids and/or benzodiazepines administration rates.⁸⁻¹¹ In animal models, morphine alters the growth and survival of Purkinje cells in the developing cerebellum, while midazolam impairs cell growth and maturation in hippocampal, cortical and subcortical regions, both leading to poorer behavioural and cognitive performance.⁵ In humans, studies evaluating the association between neonatal exposure to opioids and/or benzodiazepines and later neurodevelopment are scarce, with conflicting results.^{4,7-9,12-17} In neonates born preterm, morphine and midazolam exposure have been associated with cerebellar and hippocampal dysmaturation, respectively, and altered neurodevelopmental outcomes at later ages.^{12,13} A recent study using the England and Wales National Neonatal Research Database showed an association between opioid use for more than two consecutive days in ventilated very preterm neonates and an increased risk of brain injury in the first four weeks of life.¹⁴ At 18-24 months, several studies,^{8,9,15} most notably that of Puia-Dimitrescu et al,⁹ showed that “short” exposure (≤ 7 days) to opioids and/or benzodiazepines preterm neonates was not associated with worse motor, cognitive or language Bayley scores.^{8,9,15} Conversely, “prolonged” exposure (> 7 days) was significantly associated with lower scores in all three domains, especially for the opioid-benzodiazepine

combination.⁹ At five years, results are controversial.¹⁵⁻¹⁷ The Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels (EPIPAGE, 1997) showed that “prolonged” exposure to opioids and/or sedatives was not associated with poorer cognitive outcome in very preterm neonates.¹⁶ Two single-centre studies of about 100 very preterm neonates born in the 2000s reported conflicting results.^{15,17} One study reported a lower Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ) associated with a higher cumulative morphine dose,¹⁵ whereas the other identify an increased risk of autism spectrum features but no cognitive impairment.¹⁷

To take this a step further in a contemporary large population-based cohort of very preterm neonates, a secondary analysis of the EPIPAGE-2 study was conducted to assess neurodevelopment at five years according to whether or not neonates were exposed to opioids with/without midazolam during the neonatal period and the duration of such exposure.

Methods

Data source and study population

EPIPAGE-2 is a French prospective national population-based cohort of children born preterm.¹⁸ All births from 22 weeks-0 day (22+0) to 34 weeks-6 days (34+6) in all maternity units (n=546) in 25 French regions were eligible for inclusion. The study lasted from March to December 2011. Neonates born at 22-26 weeks were recruited during an 8-month period (35 weeks) and those born at 27-31 weeks during a 6-month period (26 weeks).¹⁹ At five years, survivors underwent a planned standardised assessment of their overall neurodevelopment covering four domains: motor, cognitive, behavioural and sensory.^{1,18} Motor evaluation screened for cerebral palsy (classified using the Gross Motor Function Classification System (GMFCS)), and for developmental coordination disorders (assessed by the Movement Assessment Battery for Children (M-ABC)).¹ Cognition was assessed with the French version of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, fourth edition

(WPPSI-4), that gives a composite Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ).¹ Behaviour was assessed through the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ).¹ The sensory domain comprised vision and hearing and was assessed through parental reports and clinical examination.¹ If the assessment team was not available, parents were asked to complete a postal questionnaire including information on cerebral palsy, severe/moderate sensory disabilities, school attendance, and use of complex developmental interventions.¹ A composite measure with four levels of neurodevelopmental disabilities (NDD) (none, mild, moderate, severe) was created using the results of these evaluations,¹ (See supplementary methods).

Neonates born at 24-31 completed weeks were eligible for this study. We excluded patients with severe congenital cerebral malformation at birth, those with missing data on exposure status, age at treatment initiation or duration of exposure and those exposed to morphine boluses only, as continuous infusion of analgesia and/or sedation is the preferred modality in France.^{11,20} We selected maternal, obstetric, neonatal and unit data collected at birth, and neurodevelopmental data collected at five years.^{1,18} The main perinatal data used for this study are presented in supplemental material (See Supplementary methods). We also selected information about five neonatal morbidities which are associated with both exposure to opioids and/or midazolam and with later neurodevelopmental outcome: severe cerebral abnormalities (defined as grade III or IV intraventricular haemorrhage (IVH) and/or cystic periventricular leukomalacia (PVL)),¹ stage 2 or 3 necrotizing enterocolitis (NEC) (defined according to Bell's classification),¹ stage 3 or higher retinopathy of prematurity (ROP),¹ severe bronchopulmonary dysplasia (BPD),¹⁹ and late neonatal sepsis,¹⁹ (See Supplementary methods).

Exposure

Any continuous exposure to opioids (morphine, fentanyl, sufentanil) with/without midazolam (the only benzodiazepine used as a continuous sedative in French NICUs in 2011) was considered as the exposure. We defined three groups according to exposure: “unexposed” if no exposure was recorded during the NICU stay, exposed less than seven days (“ ≤ 7 days”) if there were seven days or fewer of cumulative exposure, and exposed more than seven days (“ > 7 days”) if the total cumulative number of days exposure was more than seven. Age at first exposure and total number of days of exposure to each drug were recorded, but there was no information on whether drugs were given concurrently or not. If multiple drugs were started on the same day, cumulative exposure was determined by the drug prescribed for the longest duration. When treatments started on different days, the cumulative exposure duration was calculated as the longest exposure duration if the exposure periods overlapped, or as the sum of the individual exposures if the periods were completely different. In case of doubtful classification, an individual check was done. Overall, we created three exposure groups: opioids only, midazolam only, and opioids-midazolam combination.

Primary outcome

The primary outcome was the occurrence of moderate/severe neurodevelopmental disabilities (NDD) at five years. Severe NDD were defined as severe cerebral palsy (GMCSF levels 4-5), and/or bilateral blindness (visual disability $< 1/10$) or deafness (> 70 dB) not corrected or partially corrected with hearing aids, and/or FSIQ < -3 standard deviations (SD)¹. Moderate NDD were defined as cerebral palsy (GMCSF 2-3), and/or visual disability $< 3 \cdot 2/10$ but $\geq 1/10$, and/or unilateral or bilateral hearing between 40 to 70 dB, and/or FSIQ between -3 and -2 SD.¹

Secondary outcomes

- Mild NDD, defined as mild cerebral palsy (GMFCS 1), and/or visual disability $\geq 3 \cdot 2/10$ and $< 5/10$, and/or hearing loss < 40 dB, and/or FSIQ between -2 SD and -1 SD and/or developmental coordination disorders, defined as an MABC-2 score less than or equal to the fifth centile ($\leq 5^{\text{th}}$ p), and/or behavioural difficulties defined as a total SDQ score greater than or equal to the 90th centile ($\geq 90^{\text{th}}$ p),¹
- Cerebral palsy (CP),¹
- FSIQ, MABC-2 and SDQ scores,¹
- Severe and moderate visual and hearing disability.¹

Statistical analysis

Descriptive statistics and graphic illustrations were used to describe the demographic and baseline maternal and neonatal characteristics. Primary analyses were conducted after multiple imputation by chained equations to handle missing data. Variables in the imputation model included both those potentially predicting non-response and those predicting outcomes, (See supplementary methods). Considering missing data as *missing at random* based on the variables included in the imputation model, we generated fifty independent imputed datasets with thirty iterations each (R package “mice”).²¹ Estimates were pooled according to Rubin’s rules.²² Data and percentages were weighted to take into account the study design which included different inclusion periods according to gestational age (24-26 weeks recruited during 35 weeks, weight 1 (35/35)); 27-31 weeks recruited during 26 weeks, weight 1·35 (35/26).^{1,19} Generalised estimating equation (GEE) regression analysis with an independent correlation structure and robust standard error was used to account for the non-independence

of neonatal units.²³ All tests were two-sided; a p-value less than .05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using R 4.1.1 software.

Main analysis

Two main models were constructed. As GA is a major factor associated with neurodevelopmental outcomes,¹ we first adjusted for GA only (model 1). A second model (model 2) was adjusted for GA and other confounding factors occurring at birth and before the exposure (maternal age at birth, mother born in France, parents' socio-economic status, cause of preterm birth, antenatal corticosteroids, magnesium sulfate administration, multiple pregnancy (twins or more), sex, small for GA,²⁴ five-minute Apgar score below seven, birth in level 3 unit (maternity beside a neonatal intensive care unit), neonatal unit volume activity).

Subgroup analyses

To further investigate the associations between opioids only exposure, opioids with midazolam exposure, and neurodevelopmental outcomes, we performed two subgroups analyses, using the previously described GEE models and taking into account the duration of exposure. We first report the results in both groups of children exposed to opioids only or to opioids with midazolam, and then in children born extremely preterm (24-27 weeks) and very preterm (28-31 weeks).

Sensitivity analysis

As a sensitivity analysis and to evaluate the consistency of the results observed with multiple imputation, results on complete cases are reported.

To explore the potential role of neonatal morbidities on the associations between neonatal exposure to opioids with/without midazolam and neurodevelopmental outcomes, we

constructed a supplementary model adjusted for the variables of model 2 and neonatal morbidities.

Results

Cohort characteristics

Among the 3669 eligible neonates born preterm at 24-31 weeks, 3510 (95.7%) were included in this study (Figure 1). At five years, from the 3117 survivors, 1883 (60.4%) achieved a complete assessment, 337 (10.8%) a partial assessment (parental questionnaire only), 897 (28.8%) were lost to follow-up.

Maternal and neonatal characteristics of the 3117 survivors at five years are summarised in Table 1. Characteristics of participating and non-participating children at five years are presented in Supplementary Table 1. Non-participating children or children with incomplete assessments were more often from disadvantaged families, but there were no differences in neonatal characteristics, treatment allocation or severe neonatal morbidities between participating and non-participating children (Supplementary Table 1). Rates of in-hospital deaths were higher in the exposed groups (Supplementary Table 2).

Exposure to drugs of interest

In the 3117 children, 1952 (64.1%) were unexposed and 1165 (35.9%) were exposed (Figure 1). Among neonates born extremely preterm, 62.7% were exposed, compared to 27.8% of those born very preterm (Figure 2). Drug exposure and median age at start of treatment varied by GA (Figure 2). Of the 1165 exposed neonates, 566 (49.5%) received opioids only, 496 (41.4%) opioids with midazolam and 103 (9.1%) midazolam only. Of the 1062 neonates exposed to opioids, 688 (64.7%) received sufentanil, 391 (36.0%) received morphine, and 183 (17.1%) received fentanyl. The 526 extremely preterm neonates mainly received opioids

with midazolam (278/526, 52.2%), then opioids only (216/526, 41.6%) and then midazolam only (32/526, 6.2%). The 639 very preterm neonates received mainly opioids only (350/639, 54.8%), then opioids with midazolam (218/639, 34.1%), and then midazolam only (71/639, 11.1%). The median (interquartile rate, (IQR)) age at start and duration of exposure were: 1 (0-8) day during 3 (1-7) days for sufentanil; 3 (0-21) days during 8 (3-19) days for morphine, and 1 (0-3) day during 2 (1-6) days for fentanyl.

Neurodevelopmental outcomes at five years by exposure duration

Primary outcome

Moderate/severe NDD occurred in 17.8%, 18.9% and 31.7% in the “unexposed”, “ ≤ 7 days” and “ > 7 days” groups, respectively (Table 2). After adjustment for GA (model 1) and for GA and the aforementioned confounders (model 2), there was an association between exposure > 7 days and the occurrence of moderate/severe NDD (adjusted odds-ratio (aOR) 2.07; 95% confidence intervals (95% CI) 1.35-3.17, and aOR 2.07; 95% CI 1.32-3.26, respectively) (Table 2). The results were comparable in complete cases (Supplementary Table 3).

Secondary outcomes

Mild NDD occurred in 38.4%, 40.6% and 42.1% of the “unexposed”, “ ≤ 7 days” and “ > 7 days” groups, respectively (Table 2). After adjustment for GA (model 1) and for GA and the aforementioned confounders (model 2), there was an association between exposure > 7 days and the occurrence of mild NDD (Table 2).

The mean (standard deviation) FSIQ decreased according to the exposure status: 94.4 (15.3), 94.0 (15.9) and 87.6 (16.6) in the “unexposed”, “ ≤ 7 days” and “ > 7 days” groups, respectively (Table 2). Exposure > 7 days was associated with a negative adjusted mean difference (95% CI) in the FSIQ in both models (Table 2 and supplementary Table 3).

There were no significant differences between groups for the other secondary outcomes (CP, MABC-2 and SDQ scores, hearing or visual impairment) (Table 2 and supplementary Table 3).

Subgroup analyses

Statistically significant associations with moderate/severe NDD, a lower FSIQ, and a trend for more mild NDD were observed for children exposed to opioids with midazolam for more than 7 days, but not for children exposed to opioids only (Table 3). As exposure to midazolam only was low, we did not perform an analysis for this drug.

In the very preterm group, exposure >7 days was associated with more moderate/severe NDD and a lower FSIQ (Supplementary Table 4). In the extremely preterm group, the mean FSIQ was lower and there was a trend towards more moderate/severe NDD (Supplementary Table 4).

Adjustment for severe neonatal comorbidities

Associations between exposure and the primary and secondary outcomes were no longer observed after adjustment for the confounders and the five severe comorbidities (Supplementary Tables 5 and 6).

Discussion

In this French prospective population-based cohort study of children born extremely and very preterm, the exposure rate to continuous opioids with/without midazolam was around 40%, but 62.7% in those born extremely preterm. At five years, children exposed for more than seven days were more likely to have mild, or moderate/severe NDD compared to unexposed children or children exposed less than seven days. The occurrence of NDD was mainly associated with lower FSIQs rather than with motor, behavioural or sensory impairment. Results were consistent in both children born extremely and very preterm for the lower FSIQ, but the association with increased NDD was only significant for children born very preterm.

Associations with NDD and FSIQ were statistically significant for children exposed to opioids and midazolam, rather than opioids alone.

This study has several strengths. To our knowledge, this cohort is the largest to investigate the potential role of exposure to opioids with/without midazolam on neurodevelopmental outcomes at five years among children born extremely and very preterm. The large size of the cohort allowed two groups of children born extremely and very preterm to be studied, as well as those exposed to opioids with/without midazolam. The results of the different sensitivity analyses were consistent with those of the primary analysis, providing further confidence of the reliability of the results. Another strength is the population-based design, at a national level, with prospective enrolment, and the use of standardised tools calibrated using a contemporary cohort of children born at term to assess development at five years in several developmental dimensions.^{1,25} This study also has limitations. EPIPAGE-2 was not specifically designed to assess the effect of opioids with/without midazolam on neurodevelopment at age five, and data that could have been useful are missing. The doses used for each drug were not recorded. This could have provided additional information, as a possible cumulative toxicity has been suggested for morphine,^{12,15,17} and duration is not always associated with higher doses. However, the use of exposure duration ≤ 7 days or > 7 days allows comparison with other studies. Information on pain and pain relief, including parental presence and non-pharmacological approaches, was not available. Both exposure to opioids with/without midazolam and to pain may affect long-term neurodevelopment.⁵⁻⁷ Pain management can be highly variable between units,^{9-11,20} and this is residual confounding that we were not able to control for. Finally, the attrition rate over time was high, but this was mitigated by the use of multiple imputation, and the comparable rate of exposure between participating and non-participating children limited the selection bias. In addition, this may have underestimated the rates of NDD but not the direction of associations.

In a previous analysis of the EPIPAGE-2 study, we observed no difference in sensorimotor outcome at two years corrected age after continuous opioid and/or midazolam infusion in very preterm neonates.²⁶ Exposure was however defined differently and focused on the period of initial mechanical ventilation, the number of extremely preterm neonates, at high risk of NDD, was lower, and the mean duration of exposure was four days.²⁶ Our results support those observed at 18-24 months in children born extremely or very preterm, showing an association between exposure of more than seven days and poorer developmental outcome, with exposure to opioids and benzodiazepines being the most detrimental.^{8,9} At five years, the first EPIPAGE study reported that prolonged exposure to sedation and/or analgesia was not associated with moderate or severe NDD in very preterm neonates.¹⁶ This study was conducted in 1997, and only 7% of the total population was exposed to these drugs, which may have led to a lack of power to detect small differences.¹⁶ In children born in the 2000s, Luzzati *et al.* reported lower FSIQs at five years in 106 children born extremely preterm and exposed to a higher cumulative dose of morphine.¹⁵ In another study,¹⁷ in a group of 47 children born very preterm, an increase in cumulative opiate exposure did not alter cognitive and motor outcomes, but was associated with an increase in autism spectrum disorders and withdrawn behaviour at five years.¹⁷ The large size of our cohort and the use of opioids with/without midazolam allow for results that appear more robust. Neurotoxicity may be related to cumulative exposure rather than to the drug itself.^{5,11-13} In case of association, the increased risk may be the result of different effects of the drugs on the developing brain.^{12,13} We also show that the lower FSIQ associated with a prolonged exposure to opioids with/without midazolam increased the rate of moderate/severe NDD but also the rate of mild NDD, especially among very preterm but not extremely preterm neonates. This is likely attributable to a lack of statistical power, given the smaller number of surviving extremely preterm neonates in our cohort and the higher frequency of exposure among extremely

compared to very preterm. This is an important observation from a public health perspective, because the overall rate of mild NDD is always higher than the rate of moderate/severe NDD, which was approximately 40% in the EPIPAGE-2 cohort.¹ We did not observe an association between exposure and an increased rate of behavioural problems. The SDQ score we used is designed to screen for behavioural difficulties.^{1,27} The use of a test designed to assess social communication difficulties may have more accurately identified withdrawn behaviour and the risk of autism. Further research should specifically assess the risk of autism spectrum disorders, as genetic factors may also be involved in subsequent neurodevelopment.^{7,28,29} The sickest neonates are likely to be most exposed, opioids and sedatives may be cause or consequence of neonatal morbidity, and neonatal morbidity is strongly associated with neurodevelopmental outcomes.⁵⁻⁷ The role of opioids *per se* is therefore difficult to explore, and "opioids and/or midazolam are not solely to be blamed".³⁰ In the secondary analysis of the Preterm Erythropoietin Neuroprotection (PENUT) trial, the decision was made not to adjust for neonatal morbidity "as events largely occur after opioids exposure and would not be confounders".⁹ However, depending on the clinical situation, opioids may be considered as confounders or mediators. The data available in EPIPAGE-2 were not precise enough to describe the different situations. We therefore presented a model adjusted for neonatal morbidity. A propensity score-matched analysis might have been more appropriate, but the number of neonates born at 24-27 weeks and exposed to opioids with/without midazolam was too large to obtain good matching. Finally, after adjustment for neonatal morbidity, there was no longer an association between prolonged exposure and later neurological development. Future research should accurately record the timing of exposure to opioids and/or sedatives, the occurrence of neonatal morbidities, and also the cumulative doses of drugs and the exposure to pain and pain relief to provide new insights into this question.

Conclusion

The incidence of exposure to opioids and/or benzodiazepines in very preterm neonates throughout the NICU is high. Completely avoiding strong pharmacological analgesia or sedation in this population is neither feasible nor acceptable in clinical practice. However, exposure of more than seven days appears to be associated with cognitive impairment at preschool age, and should be used with caution. Further clinical trials of opioids and/or sedatives such as dexmedetomidine for pain and stress management in preterm neonates are warranted. Drug-saving techniques such as non-pharmacological methods and family-centred care should be widely implemented.

Acknowledgements

Authors' Contributions:

Dr Walter-Nicolet, Dr Pierrat, Dr Durrmeyer, Dr Ancel and Mrs Marchand-Martin had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Dr Walter-Nicolet, Dr Pierrat, Dr Durrmeyer, Dr Morgan.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors.

Drafting of the manuscript: Dr Walter-Nicolet.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Mrs Marchand-Martin, Dr Walter-Nicolet.

Obtained funding (EPIPAGE-2) : Dr Ancel, Mrs Benhammou.

Study supervision: Dr Pierrat, Dr Durrmeyer.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Funding/Support: This study was supported by the French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research, the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy; grant ANR-11-EQPX-0038 from the National Research Agency through the French Equipex Program of Investments in the Future; and the PremUp Foundation.

For this study, Dr Elizabeth Walter-Nicolet received a financial contribution from the Apicil Foundation (Fondation Apicil, Lyon, France) to carry out a PhD.

Role of the Funder/Sponsor: The funding source had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and the decision to submit the manuscript for publication.

Ethics committee approval: Recruitment and data collection occurred only after families had received information and agreed to participate in the study. This study was approved by the National Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) and by the appropriate ethics committees (Consultative Committee on the Treatment of Information on Personal Health Data for Research Purposes and Committee for the Protection of People Participating in Biomedical Research). Participants provided oral informed consent.

Additional Contributions: We are grateful for the participation of all families of preterm neonates in the EPIPAGE-2 cohort study and for the cooperation of all maternity and neonatal units in France.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

During the preparation of this work the authors used the DeepL Write tool (<https://www.deepl.com/en/write>) in order to improve the readability and English of the draft. After using this tool, the author(s) reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

The final version of the text was reviewed by Dr Morgan, a native English-speaker.

References

1. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2021; **373**: n741.
2. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr* 2018; **172**(4): 361-7.
3. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008; **300**(1): 60-70.
4. Melchior M, Kuhn P, Poisbeau P. The burden of early life stress on the nociceptive system development and pain responses. *Eur J Neurosci* 2022; **55**(9-10): 2216-41.
5. Selvanathan T, Miller SP. Effects of pain, sedation and analgesia on neonatal brain injury and brain development. *Semin Perinatol* 2024: 151928.
6. Walker SM. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; **24**(4): 101005.
7. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol* 2021; **41**(3): 383-95.
8. Selvanathan T, Zaki P, McLean MA, Au-Young SH, Chau CMY, Chau V, et al. Early-life exposure to analgesia and 18-month neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *Pediatr Res* 2023.
9. Puia-Dumitrescu M, Comstock BA, Li S, Heagerty PJ, Perez KM, Law JB, et al. Assessment of 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants Receiving Opioids and Benzodiazepines. *JAMA Netw Open* 2021; **4**(7): e2115998.
10. Keane OA, Ourshalimian S, Lakshmanan A, Lee HC, Hintz SR, Nguyen N, et al. Institutional and Regional Variation in Opioid Prescribing for Hospitalized Infants in the US. *JAMA Netw Open* 2024; **7**(3): e240555.
11. Tauzin M, Gouyon B, Hirt D, Carbajal R, Gouyon JB, Brunet AC, et al. Frequencies, Modalities, Doses and Duration of Computerized Prescriptions for Sedative, Analgesic, Anesthetic and Paralytic

Drugs in Neonates Requiring Intensive Care: A Prospective Pharmacoepidemiologic Cohort Study in 30 French NICUs From 2014 to 2020. *Front Pharmacol* 2022; **13**: 939869.

12. Zwicker JG, Miller SP, Grunau RE, Chau V, Brant R, Studholme C, et al. Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. *J Pediatr* 2016; **172**: 81-7.e2.

13. Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, Chakravarty MM, Chau V, Poskitt KJ, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol* 2016; **79**(4): 548-59.

14. Szatkowski L, Sharkey D, Budge H, Ojha S. Association between opioid use during mechanical ventilation in preterm infants and evidence of brain injury: a propensity score-matched cohort study. *EClinicalMedicine* 2023; **65**: 102296.

15. Luzzati M, Coviello C, De Veye HS, Dudink J, Lammertink F, Dani C, et al. Morphine exposure and neurodevelopmental outcome in infants born extremely preterm. *Dev Med Child Neurol* 2023; **65**(8): 1053-60.

16. Rozé J-C, Denizot S, Carbajal R, Ancel P-Y, Kaminski M, Arnaud C, et al. Prolonged Sedation and/or Analgesia and 5-Year Neurodevelopment Outcome in Very Preterm Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; **162**(8): 728.

17. Steinbauer P, Deindl P, Fuiko R, Unterasinger L, Cardona F, Wagner M, et al. Long-term impact of systematic pain and sedation management on cognitive, motor, and behavioral outcomes of extremely preterm infants at preschool age. *Pediatr Res* 2020.

18. Lorthe E, Benhammou V, Marchand-Martin L, Pierrat V, Lebeaux C, Durox M, et al. Cohort Profile: the Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels-2 (EPIPAGE-2) preterm birth cohort. *Int J Epidemiol* 2021; **50**: 1428-9m.

19. Ancel PY, Goffinet F, Group E-W, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015; **169**(3): 230-8.

20. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(10): 796-812.
21. van Buuren S G-OK. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011; **12/12 45**(3): 1-67.
22. Rubin D. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. . *Ann Intern Med* 1997; **Oct 15;127(8 Pt 2)**: 757-63.
23. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; **73**(1): 13-22.
24. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; **45**(2): 105-64.
25. Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, Bois C, Dufourg MN, Popa R, et al. Cohort Profile: The French national cohort of children (ELFE): birth to 5 years. *Int J Epidemiol* 2020; **49**(2): 368-9j.
26. de Tristan MA, Martin-Marchand L, Roué JM, Anand KJS, Pierrat V, Tourneux P, et al. Association of Continuous Opioids and/or Midazolam During Early Mechanical Ventilation with Survival and Sensorimotor Outcomes at Age 2 Years in Premature Infants: Results from the French Prospective National EPIPAGE 2 Cohort. *J Pediatr* 2021; **232**: 38-47.e8.
27. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; **38**(5): 581-6.
28. Malin KJ, Gondwe KW, Fial AV, Moore R, Conley Y, White-Traut R, et al. Scoping Review of Early Toxic Stress and Epigenetic Alterations in the Neonatal Intensive Care Unit. *Nurs Res* 2023; **72**(3): 218-28.
29. Chau CMY, Ross CJD, Chau V, Synnes AR, Miller SP, Carleton B, et al. Morphine biotransformation genes and neonatal clinical factors predicted behaviour problems in very preterm children at 18 months. *EBioMedicine* 2019; **40**: 655-62.

30. van den Anker JN, van Dijk M, Tibboel D. Impaired Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants: Much Too Easy to Blame It Just on Morphine! *J Pediatr* 2016; **172**: 7-8.

Figure legends:

Figure 1. Population flow chart. Population percentages were weighted according to varying recruitment periods for those born at 22-26 weeks (35 weeks) and at 27-31 weeks (26 weeks) gestational age.

Abbreviations:

Gestational age : GA

Figure 2. Drug(s) exposure by gestational age, among survivors at five years.

Table 1. Maternal, neonatal and units' characteristics according to exposure and duration of exposure to opioids with/without midazolam, among survivors at five years.

	Unexposed (n=1952)	Exposed		P value
		< 7 days (n=762)	>7 days (n=403)	
Maternal characteristics at birth				
Maternal age				
<25 years	368/1952 (18.8)	147/762 (19.5)	70/403 (17.3)	0.61
25-34 years	1157/1952 (59.3)	460/762 (60.1)	235/403 (58.3)	
≥35 years	427/1952 (21.9)	155/762 (20.4)	98/403 (24.4)	
Birth in France	1496/1927 (77.7)	571/754 (75.6)	283/401 (70.6)	0.011
Parents' socio-economic status*				
Executive	364/1843 (19.9)	181/729 (24.7)	87/376 (23.0)	0.33
Intermediate	390/1843 (21.2)	145/729 (20.0)	69/376 (18.3)	
Administration	515/1843 (28.0)	189/729 (26.1)	103/376 (28.2)	
Service, trade	271/1843 (14.5)	101/729 (13.8)	56/376 (14.7)	
Worker, unemployed	303/1843 (16.4)	113/729 (15.4)	61/376 (15.7)	
Maternal obstetrical characteristics				
Multiple pregnancy	628/1952 (32.3)	249/762 (32.6)	135/403 (33.0)	0.97
Cause of preterm birth				
Preterm labor group	747/1952 (38.1)	311/762 (40.1)	159/403 (37.6)	0.41
Preterm premature rupture of membranes	490/1952 (24.8)	157/762 (20.1)	100/403 (24.6)	
Hypertensive disorders or Placenta abruption group	441/1952 (22.9)	185/762 (25.0)	89/403 (23.4)	
Isolated fetal growth restriction	126/1952 (6.6)	44/762 (6.0)	22/403 (6.2)	
Other	148/1952 (7.6)	65/762 (8.7)	33/403 (8.2)	
Antenatal corticosteroids	1633/1915 (85.3)	626/748 (83.5)	334/399 (84.3)	0.49
Magnesium sulfate administration	153/1923 (8.0)	70/749 (9.4)	44/397 (11.6)	0.061
Neonatal characteristics				
Gestational age (weeks)				
24	8/1952 (0.3)	10/762 (1)	34/403 (7.4)	<0.001
25	41/1952 (1.6)	47/762 (4.8)	86/403 (18.6)	
26	98/1952 (3.8)	74/762 (7.5)	113/403 (24.5)	
27	148/1952 (7.7)	92/762 (12.6)	70/403 (20.4)	
28	233/1952 (12.2)	120/762 (16.5)	39/403 (11.4)	
29	311/1952 (16.2)	133/762 (18.3)	25/403 (7.3)	
30	466/1952 (24.3)	143/762 (19.6)	18/403 (5.2)	
31	647/1952 (33.8)	143/762 (19.6)	18/403 (5.2)	
Sex, male	986/1952 (50.6)	399/762 (52.5)	213/403 (53.0)	0.52
Small-for-GA†	701/1952 (36.3)	244/762 (32.8)	150/403 (39.5)	0.063
Apgar at 5 minutes < 7	221/1873 (11.7)	159/728 (21.7)	106/357 (29.1)	<0.001
Neonatal morbidities, at least one	399/1868 (20.7)	255/723 (33.7)	292/386 (74.9)	<0.001
Severe cerebral abnormalities	62/1924 (3.2)	52/753 (6.7)	49/402 (12.1)	<0.001
Necrotizing enterocolitis	35/1932 (1.8)	31/752 (4.0)	43/402 (11.4)	<0.001
median [IQR] age necrotizing enterocolitis	21 [12-32]	28 [21-37]	23 [17-45]	
Severe bronchopulmonary dysplasia	61/1914 (3.0)	42/735 (5.3)	135/381 (35.0)	<0.001
Severe retinopathy of prematurity	6/1936 (0.3)	4/756 (0.4)	29/400 (6.5)	<0.001
Late onset sepsis	288/1938 (14.4)	182/750 (23.0)	191/390 (47.6)	<0.001
Median [IQR] age late onset sepsis	12 [8-19]	14 [10-23]	12 [8-23]	
Units' characteristics				
Birth in level 3	1697/1952 (86.8)	645/762 (84.4)	353/403 (87.9)	0.44
Neonatal unit volume activity‡				
< 55	768/1952 (39.5)	249/762 (33.0)	121/403 (30.2)	<0.001
[55-70[399/1952 (20.4)	164/762 (21.8)	114/403 (28.4)	
[70-90[305/1952 (15.8)	144/762 (18.5)	70/403 (17.9)	
≥ 90	480/1952 (24.3)	205/762 (26.7)	98/403 (23.5)	

Data are No./total (%), unless otherwise indicated. Denominators vary according to the number of missing data for each variable. Percentages are weighted to consider the differences in survey design between gestational age groups, resulting in numbers different from No./total calculation. GA=gestational age.

* Defined as the highest occupational status between occupations of the mother and the father, or mother only if living alone.

† Small-for-GA was defined as birth weight less than the 10th percentile for GA and sex based on French intrauterine "EPOPé" growth curves²⁴

‡ Number of neonates born before 32 GA admitted in 2011, obtained from the national hospital discharge database.

Table 2. Neurodevelopmental outcome at five years according to exposure and duration of exposure to opioids with/without midazolam, among survivors. Results after multiple imputation.

	Unexposed (n=1952), %	Exposed ≤ 7 days (n=762), %	Exposed >7 days (n=403), %	P value	Model 1: aOR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed		Model 2: aOR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed	
					Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days	Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days
Neurodevelopmental disabilities*								
None	43.8	40.6	26.2	<0.001	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	38.4	40.6	42.1		1.06 (0.84 to 1.34)	1.51 (1.07 to 2.14)	1.07 (0.84 to 1.37)	1.47 (1.02 to 2.12)
Moderate or Severe	17.8	18.9	31.7		1.03 (0.78 to 1.35)	2.07 (1.35 to 3.17)	1.03 (0.76 to 1.41)	2.07 (1.32 to 3.26)
Cerebral palsy	5.3	6.3	11.4	<0.001	1.01 (0.67 to 1.52)	1.38 (0.87 to 2.20)	0.99 (0.66 to 1.49)	1.45 (0.91 to 2.31)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)								
mean (SD)	94.4 (15.3)	94.0 (15.9)	87.6 (16.6)	<0.001	0.2 (-1.4 to 1.8)	-4.7 (-7.3 to -2.1)	0.1 (-1.5 to 1.7)	-4.1 (-6.6 to -1.7)
< -2 SD†	15.0	15.3	27.2	<0.001	0.96 (0.74 to 1.25)	1.63 (1.12 to 2.35)	0.95 (0.71 to 1.27)	1.58 (1.05 to 2.38)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score								
mean (SD)	9.5 (3.8)	9.4 (3.8)	8.4 (3.7)	<0.001	-0.0 (-0.4 to 0.4)	-0.6 (-1.3 to 0.1)	-0.0 (-0.4 to 0.4)	-0.5 (-1.2 to 0.1)
≤ 5th percentile †,‡	14.3	14.5	23.3	<0.001	0.93 (0.66 to 1.32)	1.53 (0.85 to 2.78)	0.88 (0.61 to 1.28)	1.36 (0.77 to 2.38)
Behavioural difficulties, Total SDQ score								
mean (SD)	10.6 (5.9)	11.0 (6.1)	11.7 (5.9)	<0.001	0.3 (-0.2 to 0.8)	0.9 (0.0 to 1.8)	0.3 (-0.2 to 0.9)	0.8 (0.0 to 1.7)
≥ 90th percentile †	10.6	13.3	13.3	<0.001	1.26 (0.93 to 1.70)	1.29 (0.83 to 1.99)	1.28 (0.93 to 1.75)	1.26 (0.80 to 1.99)
Visual disability, moderate or severe disabilities	1.0	1.0	2.0	<0.001	1.06 (0.34 to 3.34)	2.19 (0.53 to 9.12)	1.11 (0.35 to 3.50)	2.27 (0.54 to 9.64)
Hearing disability, moderate or severe disabilities	0.8	1.4	2.3	<0.001	1.49 (0.56 to 3.94)	2.48 (0.69 to 8.89)	1.49 (0.54 to 4.10)	2.59 (0.69 to 9.76)

Percentages are weighted to consider the differences in survey design between gestational age groups. aOR=adjusted odd ratios; CI=confidence interval; SD=Standard Deviation; GMFCS=Gross Motor Function Classification System; dB=decibel; FSIQ=Full scale intelligence quotient; MABC-2=Movement Assessment Battery for Children- Second Edition; SDQ=Strengths and difficulties questionnaire; GA=Gestational Age.

Model 1 is adjusted for gestational age in week.

Model 2 is adjusted for gestational age in week, maternal age at birth, mother birth in France, parents' socio-economic status, cause of preterm birth, antenatal corticosteroids, magnesium sulfate administration, multiple pregnancy, sex, small-for-GA, Apgar at 5 min < 7, birth in type 3 and neonatal unit volume.

* Severe=cerebral palsy gross motor function classification system (GMFCS) level 4/5, and/or bilateral binocular visual acuity < 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss > 70 dB, and/or FSIQ < -3 SD; Moderate=cerebral palsy GMFCS level 2/3, and/or 3.2/10 < bilateral binocular visual acuity ≥ 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss 40 to 70 dB and/or FSIQ between -3 to -2 SD; Mild=cerebral palsy GMFCS level 1, and/or 5/10 < uni or bilateral binocular visual acuity ≥ 3.2/10, and/or uni or bilateral hearing loss < 40 dB, and/or FSIQ between -2 to -1 SD, and/or total MABC-2 score ≤ 5th percentile, and/or behavioural difficulties according to SDQ score ≥ 90th percentile. Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{1,25}

† Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{1,25}

‡ Among children without cerebral palsy, severe or moderate sensory disabilities, and with full-scale intelligence quotient upper or equal than 2 standard deviations.

Table 3. Neurodevelopmental outcome at five years according to exposure and duration of exposure, by drug. Results after multiple imputation.

	Unexposed, %	Exposed ≤ 7 days, %	Exposed >7 days, %	P Value	Model 2 : aOR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed	
					Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days
Opioids	n=1952	n=453	n=113			
Neurodevelopmental disabilities*						
None	43.8	42.5	25.8	<0.001	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	38.4	39.3	41.9		0.99 (0.74 to 1.32)	1.45 (0.72 to 2.93)
Moderate or Severe	17.8	18.1	32.3		0.97 (0.62 to 1.29)	1.91 (0.86 to 4.38)
Cerebral palsy	5.3	6.0	10.0		0.92 (0.58 to 1.46)	1.12 (0.48 to 2.63)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)						
mean (SD)	94.4 (15.3)	94.3 (15.8)	88.3 (16.0)	<0.001	0.4 (-1.5 to 2.2)	-3.0 (-7.1 to 1.1)
< -2 SD†	15.0	14.8	27.5	<0.001	0.92 (0.63 to 1.34)	1.52 (0.82 to 2.81)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score						
mean (SD)	9.5 (3.8)	9.5 (3.8)	8.4 (3.8)	<0.001	0.1 (-0.4 to 0.6)	-0.5 (-1.5 to 0.6)
≤ 5th percentile †,‡	14.3	13.0	25.4	<0.001	0.69 (0.36 to 1.29)	1.45 (0.67 to 3.16)
Behavioural difficulties, Total SDQ score						
mean (SD)	10.6 (5.9)	10.8 (6.1)	11.6 (6)	<0.001	0.0 (-0.6 to 0.7)	0.4 (-1.2 to 2.1)
≥ 90th percentile †	10.6	12.6	12.8	<0.001	1.22 (0.86 to 1.73)	1.07 (0.52 to 2.18)
Opioids with midazolam	n=1952	n=218	n=278			
Neurodevelopmental disabilities*						
None	43.8	35.3	26.9	<0.001	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	38.4	43.4	41.2		1.26 (0.86 to 1.85)	1.39 (0.96 to 2.02)
Moderate or Severe	17.8	21.3	31.9		1.19 (0.74 to 1.92)	2.10 (1.29 to 3.44)
Cerebral palsy	5.3	7.7	12		1.13 (0.60 to 2.16)	1.50 (0.89 to 2.51)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)						
mean (SD)	94.4 (15.3)	92.8 (16.2)	87.5 (16.9)	<0.001	-0.0 (-2.6 to 2.6)	-4.5 (-7.2 to -1.7)
< -2 SD†	15.0	17.1	27.4	<0.001	0.94 (0.59 to 1.51)	1.67 (1.04 to 2.69)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score						
mean (SD)	9.5 (3.8)	9.0 (3.9)	8.4 (3.6)	<0.001	-0.2 (-0.9 to 0.4)	-0.5 (-1.2 to 0.3)
≤ 5th percentile †,‡	14.4	18.6	22.0	<0.001	1.26 (0.72 to 2.20)	1.18 (0.61 to 2.28)
Behavioural difficulties, Total SDQ score						
mean (SD)	10.6 (5.9)	11.6 (6.1)	11.9 (5.8)	<0.001	0.7 (-0.2 to 1.6)	1.3 (0.3 to 2.2)
≥ 90th percentile †	10.6	14.8	13.9	<0.001	1.36 (0.82 to 2.24)	1.34 (0.80 to 2.24)

Percentages are weighted to consider the differences in survey design between gestational age groups. aOR=adjusted odd ratios; CI=confidence interval; SD=Standard Deviation; GMFCS=Gross Motor Function Classification System; dB=decibel; FSIQ=Full scale intelligence quotient; MABC-2=Movement Assessment Battery for Children- Second Edition; SDQ=Strengths and difficulties questionnaire; GA=Gestational Age.

Model 2 is adjusted for gestational age in week, maternal age at birth, mother birth in France, parents' socio-economic status, cause of preterm birth, antenatal corticosteroids, magnesium sulfate administration, multiple pregnancy, sex, small-for-GA, Apgar at 5 min < 7, birth in type 3 and neonatal unit volume.

* Severe=cerebral palsy gross motor function classification system (GMFCS) level 4/5, and/or bilateral binocular visual acuity < 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss > 70 dB, and/or FSIQ < -3 SD; Moderate=cerebral palsy GMFCS level 2/3, and/or 3.2/10 < bilateral binocular visual acuity ≥ 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss 40 to 70 dB and/or FSIQ between -3 to -2 SD; Mild=cerebral palsy GMFCS level 1, and/or 5/10 < uni or bilateral binocular visual acuity ≥ 3.2/10, and/or uni or bilateral hearing loss < 40 db, and/or FSIQ between -2 to -1 SD, and/or total MABC-2 score ≤ 5th percentile, and/or behavioural difficulties according to SDQ score ≥ 90th percentile. Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{1,25}

† Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{1,25}

‡ Among children without cerebral palsy, severe or moderate sensory disabilities, and with full-scale intelligence quotient upper or equal than 2 standard deviations.

Figure 1.

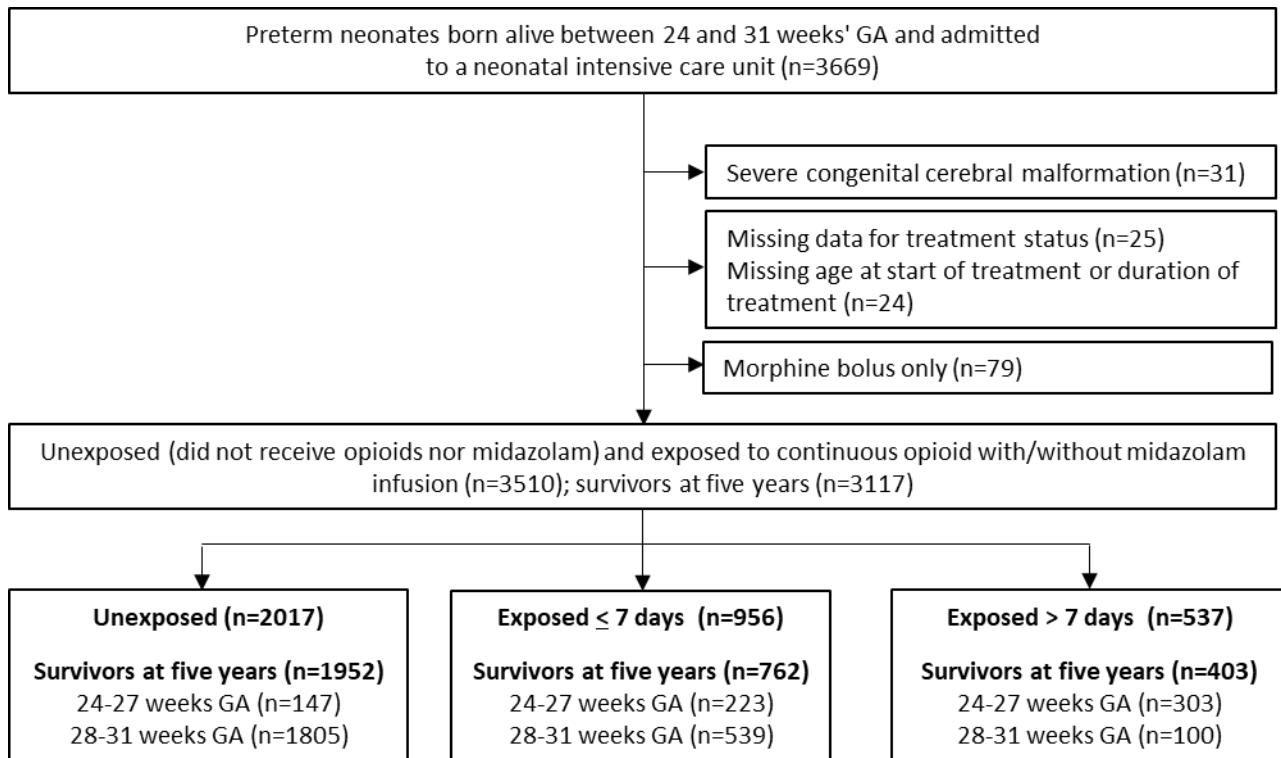
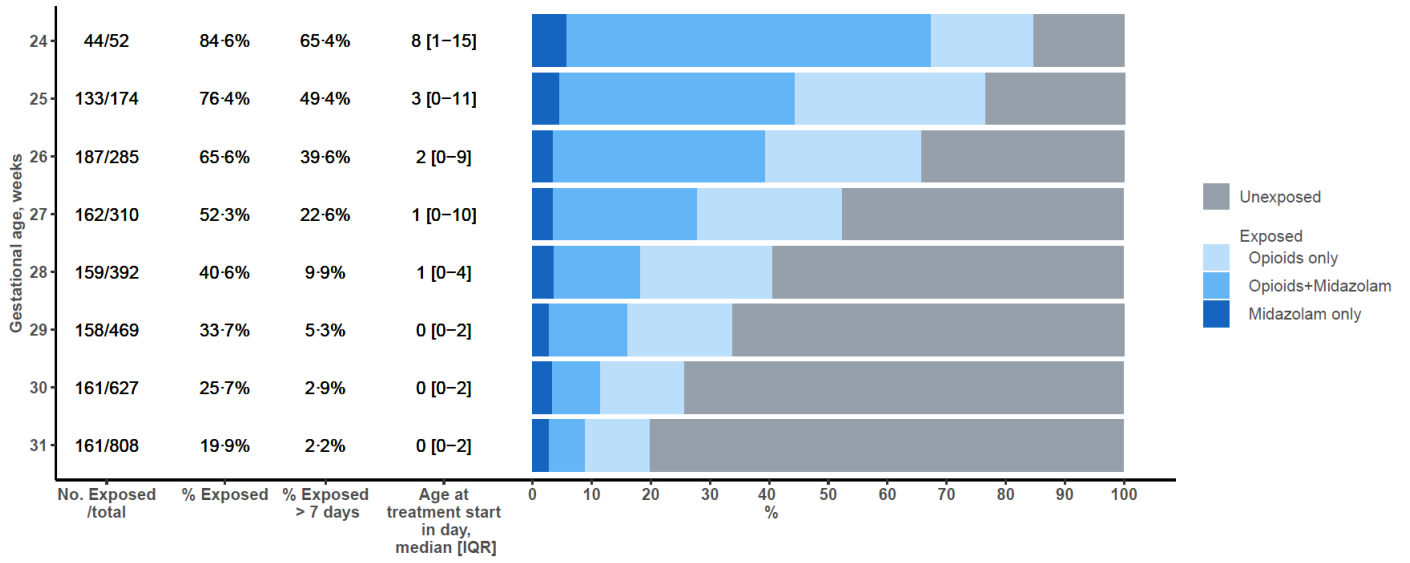


Figure 2.



Supplemental material

Neurodevelopmental outcomes at five years in children born very preterm according to neonatal exposure to opioids with/without midazolam – Results from the French nationwide EPIPAGE-2 cohort study.

Table of contents

<u>SUPPLEMENTAL METHODS</u>	<u>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</u>
DATA DEFINITIONS	112
MATERNAL DATA	112
NEONATAL DATA	112
NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES DATA	112
UNITS' DATA	112
MULTIPLE IMPUTATION	113
<u>SUPPLEMENTAL REFERENCES</u>	<u>114</u>
<u>SUPPLEMENTARY TABLE 1. MATERNAL AND NEONATAL CHARACTERISTICS OF PARTICIPATING AND NON-PARTICIPATING CHILDREN AT FIVE YEARS, AMONG SURVIVORS.</u>	<u>115</u>
<u>SUPPLEMENTARY TABLE 2. DEATHS IN OVERALL COHORT, N=3510.....</u>	<u>116</u>
<u>SUPPLEMENTARY TABLE 3. NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME AT FIVE YEARS BY EXPOSURE AND DURATION OF EXPOSURE TO OPIOIDS WITH/WITHOUT MIDAZOLAM, AMONG SURVIVORS. COMPLETE CASES.....</u>	<u>117</u>
<u>SUPPLEMENTARY TABLE 4. NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME AT FIVE YEARS ACCORDING TO EXPOSURE AND DURATION OF EXPOSURE TO OPIOIDS WITH/WITHOUT MIDAZOLAM, BY GESTATIONAL AGE GROUP. RESULTS AFTER MULTIPLE IMPUTATION.</u>	<u>118</u>
<u>SUPPLEMENTARY TABLE 5. NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES AT FIVE YEARS BY EXPOSURE AND DURATION OF EXPOSURE TO OPIOIDS WITH/WITHOUT MIDAZOLAM, ADJUSTED FOR CONFOUNDING FACTORS AND SEVERE NEONATAL MORBIDITIES. RESULTS AFTER MULTIPLE IMPUTATION.</u>	<u>119</u>
<u>SUPPLEMENTARY TABLE 6. NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES AT FIVE YEARS BY EXPOSURE AND DURATION OF EXPOSURE TO OPIOIDS WITH/WITHOUT MIDAZOLAM, ACCORDING TO GESTATIONAL AGE GROUPS AND DRUGS, ADJUSTED FOR CONFOUNDING FACTORS AND SEVERE NEONATAL MORBIDITIES. RESULTS AFTER MULTIPLE IMPUTATION.</u>	<u>120</u>

Data definitions

Maternal data

Socioeconomic status was defined as the highest occupational status of the mother and father, or mother only if a single parent. Causes of preterm birth were: (1) birth after preterm labor (PL), defined as spontaneous onset of labor before rupture of membranes; (2) birth after preterm rupture of membranes (PROM), defined as spontaneous rupture of membranes occurring at least 12 hours before birth. PPRM and PL were distinguished and associated as appropriate with maternal inflammatory response syndrome (MIRS), defined as maternal C-reactive protein (CRP) level 50 mg/L before delivery.

(3) vascular placental disease without antenatal diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR), defined as maternal hypertension, preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count); (4) vascular placental disease with an antenatal diagnosis of IUGR, defined as impaired fetal growth with or without abnormal Doppler US findings; (5) isolated antenatal diagnosis of IUGR; (6) isolated and acute placental abruption.

Antenatal steroids treatment was considered when the mother received at least 1 injection of betamethasone.

Magnesium sulfate (MgSO₄) administration was considered when the mother received at least a loading dose of 4 grams of MgSO₄ before delivery.

Neonatal data

GA (in weeks) at birth, was determined as the best obstetrical estimate combining last menstrual period and first-trimester ultrasonography assessment.

Small for gestational age as birth weight less than the 10th percentile for GA and sex based on French intrauterine “EPOPé” growth curves.¹

Severe neonatal morbidities: severe cerebral abnormalities defined as grade III and IV intraventricular hemorrhage (IVH) and/or cystic periventricular leukomalacia (PVL),² stages 2 and 3 necrotizing enterocolitis (NEC) according to Bell’s classification,³ stage 3 or higher retinopathy of prematurity (ROP), severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) defined as administration of oxygen for at least 28 days plus need for 30% or more oxygen and/or mechanical ventilator support or continuous positive airway pressure at 36 weeks’ postmenstrual age,⁴ late neonatal sepsis, defined as positive blood culture occurring after 72 h of life, associated with antibiotic administration for 5 days or more, or death within 5 days following positive blood culture.⁵

Neurodevelopmental outcomes data

Motor domain—motor function was evaluated during the clinical examination at five years, designed to screen cerebral palsy and developmental coordination disorders. Cerebral palsy was reported according to the diagnostic criteria of the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe network,⁶ and graded using the Gross Motor Function Classification System (GMFCS).⁷ Developmental coordination disorders were defined as a total score less than or equal to the fifth centile of the reference sample on the Movement Assessment Battery for Children, second edition,⁸ in those children of the reference sample who did not have cerebral palsy, severe/moderate sensory disability, or a full scale intelligence quotient score less than two standard deviations below the mean.⁹

Sensory domain—hearing and vision were assessed on interviews with parents and medical records available during the clinical examination. Visual acuity was evaluated with the Sander-Zalonghi scale.¹⁰ Degree of visual disability was classified according to World Health Organization criteria,¹¹ and hearing disability according to the severity of hearing loss and the need for hearing aids.¹²

Cognitive domain—the French version of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, fourth edition,¹³ was used, which measures cognitive ability in five domains (verbal comprehension, visuospatial indices, fluid reasoning, working memory, processing speed), resulting in a composite full scale intelligence quotient reflecting the overall level of intelligence.

Behaviour—the strengths and difficulties questionnaire (SDQ),^{14,15} a self-administered parental questionnaire designed to screen for symptoms of hyperactivity inattention, emotional, conduct, and peer problems, was used. A total score is calculated by summing the scores of each domain, with a higher score indicating more difficulties. The questionnaire is not used for diagnosis. Children with a total score greater than or equal to the 90th centile of a reference sample, however, are usually considered as having a substantially raised probability of formally diagnosed mental health problems.

To obtain reference data for the various developmental tests used in this study, term born children from the ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l’Enfance) cohort were assessed with the EPIPAGE-2 follow-up protocol.¹⁶ The ELFE cohort is a contemporary French cohort of more than 18000 children born after 32 weeks in 2011, in 344 randomly selected maternity units in metropolitan France.⁹

Units’ data

Maternity wards were classified as level 3 when associated with a neonatal intensive care unit (NICU).

All questionnaires are available at <https://epipage2.inserm.fr/index.php/fr/cote-recherche/235-acces-aux-donnees-et-questionnaires>

Multiple imputation

Imputation model variables included both those potentially predicting non-response and/or outcomes (opioid and/or midazolam exposure, gestational age, maternal age and country of birth, parity, parental socioeconomic status, antenatal steroids, caesarean section, multiple pregnancy, sex, small for gestational age, severe congenital brain malformation, inborn status, surfactant, postnatal steroids, severe neonatal morbidities, use of breast milk at discharge), and outcomes (cerebral palsy, cognitive, neuromotor or sensory disabilities).¹⁶ Predictive mean matching was used for continuous variables with missing values, logistic regression for binary variables, and multinomial regression for categorical variables.

Supplemental references

1. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; **45**(2): 105-64.
2. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; **92**(4): 529-34.
3. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; **187**(1): 1-7.
4. Ancel PY, Goffinet F, Group E-W, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015; **169**(3): 230-8.
5. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; **110**(2 Pt 1): 285-91.
6. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**(12): 816-24.
7. Ghassabian A, Sundaram R, Bell E, Bello SC, Kus C, Yeung E. Gross Motor Milestones and Subsequent Development. *Pediatrics* 2016; **138**(1): pii: e20154372.
8. Henderson SE, Sugden, D. A., & Barnett, A. L. Movement Assessment Battery for Children-2 second edition (Movement ABC-2). Springer; 2007.
9. Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, Bois C, Dufourg MN, Popa R, et al. Cohort Profile: The French national cohort of children (ELFE): birth to 5 years. *Int J Epidemiol* 2020; **49**(2): 368-9j.
10. Zanlonghi S, Avital S, Sander M. Comparaison de deux échelles logarithmique d'acuité visuelle de loin pour l'enfant: Rossano et Sander-Zanlonghi. *J Français D'orthoptique* 1999; **31**: 199-216.
11. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>. WViab.
12. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng72> Ndf-uocayppbNg.
13. Pearson Clinical & Talent Assessment - WPPSI-IV - Wechsler Intelligence Scale for Children - 4th edition <https://www.pearsonclinical.fr/wppsi-iv-echelle-dintelligence-de-wechsler-pour-la-periode-prescolaire-et-primaire-quatrieme-edition>.
14. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; **38**(5): 581-6.
15. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; **10**(11): 1337-45.
16. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2021; **373**: n741.

Supplementary Table 1. Maternal and neonatal characteristics of participating and non-participating children at five years, among survivors.

	Included population analysis with complete assessment at five years (n=1883)		Non-participating (n=897) or incomplete assessment (n=337) at five years		P Value
	n/N	%	n/N	%	
Maternal characteristics at birth					
Maternal age					
<25 years	283/1883	15.0	302/1234	24.5	<0.001
25-34 years	1189/1883	63.1	663/1234	53.7	
≥35 years	411/1883	21.9	269/1234	21.8	
Birth in France	1503/1876	80.2	847/1206	70.4	<0.001
Parents' socio-economic status*					
Executive	453/1804	25.0	179/1144	15.7	<0.001
Intermediate	436/1804	24.3	168/1144	14.8	
Administration	469/1804	26.3	338/1144	29.6	
Service, trade	227/1804	12.4	201/1144	17.5	
Worker, unemployed	219/1804	12.1	258/1144	22.4	
Maternal obstetrical characteristics					
Multiple pregnancy	629/1883	33.4	383/1234	31.1	0.19
Cause of preterm birth					
Preterm labor group	740/1883	38.7	477/1234	38.3	0.40
Preterm premature rupture of membranes	446/1883	23.4	301/1234	24	
Hypertensive disorders or Placental abruption group	444/1883	24.1	271/1234	22.5	
Isolated fetal growth restriction	119/1883	6.5	73/1234	6.2	
Other	134/1883	7.2	112/1234	9	
Antenatal corticosteroids	1582/1850	85.6	1011/1212	83.4	0.11
Magnesium sulfate administration	177/1858	9.6	90/1211	7.5	0.052
Neonatal characteristics					
Gestational age groups (weeks)					
24	31/1883	1.3	21/1234	1.3	0.46
25	97/1883	4.0	77/1234	4.8	
26	178/1883	7.3	107/1234	6.7	
27	196/1883	10.9	114/1234	9.7	
28	246/1883	13.6	146/1234	12.4	
29	279/1883	15.5	190/1234	16.1	
30	387/1883	21.4	240/1234	20.3	
31	469/1883	26	339/1234	28.7	
Sex male	968/1883	51.5	630/1234	51.1	0.85
Small for gestational age†	673/1883	36.4	422/1234	34.8	0.37
Apgar at 5min <7	299/1800	16.2	187/1158	15.6	0.67
Severe neonatal morbidities					
Severe cerebral abnormalities	94/1858	4.9	69/1221	5.3	0.59
Necrotizing enterocolitis	67/1862	3.5	42/1224	3.4	0.79
Severe bronchopulmonary dysplasia	150/1837	7.5	88/1193	6.6	0.34
Severe retinopathy of prematurity	24/1873	1.1	15/1219	1.0	0.76
Late onset sepsis	418/1860	21.2	243/1218	18.8	0.1
Treated with opioids and/or midazolam					
Untreated	1183/1883	64.2	769/1234	63.9	0.77
Treated < 7 days	454/1883	24.0	308/1234	24.9	
Treated > 7 days	246/1883	11.7	157/1234	11.1	
Units' characteristics					
Birth in type 3	1643/1883	87.1	1052/1234	85.2	0.22
Neonatal unit volume activity‡					
<55	674/1883	36.1	464/1234	38.0	0.66
[55-70[407/1883	21.6	270/1234	21.8	
[70-90[317/1883	16.9	202/1234	16.4	
≥90	485/1883	25.5	298/1234	23.8	

Data are No./total (%), unless otherwise indicated. Denominators vary according to the number of missing data for each variable. Percentages are weighted to consider the differences in survey design between gestational age groups, resulting in numbers different from No./total calculation. GA=gestational age.

* Defined as the highest occupational status between occupations of the mother and the father, or mother only if living alone.

† Small for GA was defined as birth weight less than the 10th percentile for gestational age and sex based on French intrauterine "EPOPé" growth curves.¹

‡ Number of neonates born before 32 GA admitted in 2011, obtained from the national hospital discharge database.

Supplementary Table 2. Deaths in overall cohort, N=3510.

	Unexposed (n=2017)		Exposed ≤ 7 days (n=956)		Exposed >7 days (n=537)		P value
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	
Deaths in the NICU	55/2017	2.3	190/956	18.0	129/537	23.7	<0.001
Deaths between discharge and 5 ½ years	10/2017	0.5	4/956	0.4	5/537	1.0	
Survivors at five years	1952/2017	97.2	762/956	81.6	403/537	75.3	
Deaths in the NICU							
Age at death (day), median [IQR]	55	3 [1-9]	190	5 [2-9]	129	19 [13-32]	
Cause of death in the NICU							
Respiratory distress syndrome	27/55	47.8	67/190	34.6	38/129	29.9	0.046
NEC	1/55	2.2	12/190	7.0	8/129	6.4	
Infection	5/55	8.6	19/190	10.2	20/129	15.2	
CNS Injury	5/55	8.0	55/190	27.9	38/129	28.9	
Other	10/55	19.4	21/190	11.6	19/129	14.9	
Unknown	5/55	9.7	11/190	5.6	5/129	3.9	
Congenital anomaly	2/55	4.3	5/190	3.1	1/129	0.7	

Percent are weighted to consider the differences in survey design between gestational age groups. NICU=neonatal intensive care unit, NEC=necrotizing enterocolitis, CNS=central nervous system.

Supplementary Table 3. Neurodevelopmental outcome at five years by exposure and duration of exposure to opioids with/without midazolam, among survivors. Complete cases.

	Unexposed (n=1952), %	Exposed ≤ 7 days (n=762), %	Exposed >7 days (n=403), %	P Value	Model 1 : aOR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed		Model 2 : aOR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed	
					Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days	Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days
Neurodevelopmental disabilities*	n=1183	n=454	n=246	<0.001				
None	52.2	48.1	31.5		1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	34.0	38.3	42.1		1.12 (0.86 to 1.46)	1.63 (1.12 to 2.36)	1.02 (0.77 to 1.35)	1.35 (0.88 to 2.08)
Moderate or Severe	13.8	13.5	26.4		0.95 (0.67 to 1.35)	2.27 (1.44 to 3.58)	1.00 (0.69 to 1.46)	2.16 (1.25 to 3.72)
Cerebral palsy	4.9	5.0	11.2	<0.001	0.88 (0.55 to 1.42)	1.66 (0.98 to 2.81)	0.88 (0.54 to 1.45)	1.55 (0.89 to 2.67)
Visual disability , moderate or severe disabilities	0.4	0.5	1.6	0.095	-	-	-	-
Hearing disability , moderate or severe disabilities	0.5	1.2	2.2	0.016	-	-	-	-
Full scale intelligence quotient (FSIQ)								
mean (SD)	96.7 (14.6)	96.2 (15.5)	90.0 (16.5)	<0.001	0.1 (-1.9 to 2.2)	-4.9 (-7.7 to -2.2)	-0.2 (-2.0 to 1.6)	-3.7 (-6.3 to -1.1)
< -2 SD†	11.0	10.4	20.6	<0.001	0.92 (0.64 to 1.31)	1.71 (1.10 to 2.68)	1.06 (0.69 to 1.61)	1.89 (1.12 to 3.20)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score								
mean (SD)	10.2 (3.1)	9.8 (3.1)	8.8 (3.1)	<0.001	-0.1 (-0.5 to 0.3)	-0.7 (-1.3 to -0.1)	-0.1 (-0.5 to 0.3)	-0.6 (-1.2 to 0.1)
≤ 5th percentile †,‡	7.2	7.6	18.3	<0.001	0.95 (0.68 to 1.33)	1.78 (1.02 to 3.12)	0.80 (0.52 to 1.23)	1.63 (0.83 to 3.21)
Behavioural difficulties, Total SDQ score								
mean (SD)	10.3 (5.8)	10.7 (6.1)	11.4 (5.7)	0.014	0.3 (-0.3 to 0.9)	0.9 (-0.1 to 1.9)	0.1 (-0.5 to 0.8)	0.8 (-0.2 to 1.8)
≥ 90th percentile †	9.3	12.8	11.4	0.090	1.40 (1.01 to 1.94)	1.31 (0.83 to 2.06)	1.41 (0.98 to 2.03)	1.23 (0.75 to 2.03)

Percentages are weighted to consider the differences in survey design between gestational age groups. aOR=adjusted odd ratios; CI: confidence interval; GMFCS= Gross Motor Function Classification System;⁷ dB=decibel; FSIQ=Full scale intelligence quotient;¹³ MABC-2=Movement Assessment Battery for Children- Second Edition;⁸ SDQ=Strengths and difficulties questionnaire;¹⁵ SD=Standard Deviation; GA=Gestational Age.

Model 1 is adjusted for GA.

Model 2 is adjusted for GA, maternal age at birth, mother birth in France, parents' socio-economic status, cause of preterm birth, antenatal corticosteroids, magnesium sulfate administration, multiple pregnancy, sex, small-for-GA, Apgar at 5 min < 7, birth in type 3 and neonatal unit volume activity.

* Severe=cerebral palsy gross motor function classification system (GMFCS) level 4/5, and/or bilateral binocular visual acuity < 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss > 70 dB, and/or FSIQ < -3 SD; Moderate=cerebral palsy GMFCS level 2/3, and/or 3.2/10 < bilateral binocular visual acuity ≥ 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss 40 to 70 dB and/or FSIQ between -3 to -2 SD; Mild=cerebral palsy GMFCS level 1, and/or 5/10 < uni or bilateral binocular visual acuity ≥ 3.2/10, and/or uni or bilateral hearing loss < 40 db, and/or FSIQ between -2 to -1 SD, and/or total MABC-2 score ≤ 5th percentile, and/or behavioural difficulties according to SDQ score ≥ 90th percentile. Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{9,16}

Supplementary Table 4. Neurodevelopmental outcome at five years according to exposure and duration of exposure to opioids with/without midazolam, by gestational age group. Results after multiple imputation. Percentages are weighted to consider the differences in survey design between gestational age groups. aOR=adjusted odd ratios; CI=confidence

	Unexposed, %	Exposed ≤ 7 days, %	Exposed >7 days, %	P Value	Model 2: aOR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed	
					Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days
24-27 weeks	n=295	n=223	n=303			
Neurodevelopmental disabilities*						
None	30.9	34.8	24.8	<0.001	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	43.6	40.9	42.1		0.86 (0.56 to 1.32)	1.23 (0.76 to 2.00)
Moderate or Severe	25.5	24.2	33.1		0.92 (0.53 to 1.60)	1.69 (0.93 to 3.07)
Cerebral palsy	10.9	9.5	12.7		0.87 (0.43 to 1.76)	1.18 (0.64 to 2.18)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)						
mean (SD)	90.7 (15.6)	91.6 (17.1)	86.7 (15.9)	<0.001	0.7 (-2.3 to 3.6)	-3.7 (-6.8 to -0.6)
< -2 SD†	20.9	20.4	28.8	<0.001	0.98 (0.55 to 1.72)	1.43 (0.85 to 2.42)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score						
mean (SD)	9.2 (3.8)	8.7 (3.7)	8.1 (3.6)	<0.001	-0.4 (-1.2 to 0.5)	-0.7 (-1.6 to 0.1)
≤ 5th percentile †,‡	17.0	19.2	23.5	<0.001	1.05 (0.54 to 2.06)	1.20 (0.63 to 2.29)
Behavioural difficulties, Total SDQ score						
mean (SD)	11.2 (6)	11.4 (5.9)	11.5 (5.9)	<0.001	0.5 (-0.6 to 1.6)	0.6 (-0.5 to 1.8)
≥ 90th percentile †	12.4	12	13.4	0.002	1.09 (0.59 to 2.02)	1.23 (0.64 to 2.37)
28-31 weeks	n=1657	n=539	n=100			
Neurodevelopmental disabilities*						
None	45.7	42.6	29.4	<0.001	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	37.7	40.4	42.2		1.12 (0.72 to 1.56)	1.67 (0.92 to 3.04)
Moderate or Severe	16.6	17	28.4		1.06 (0.72 to 1.56)	2.68 (1.32 to 5.45)
Cerebral palsy	4.4	5.1	8.3		1.18 (0.66 to 2.10)	2.03 (0.89 to 4.66)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)						
mean (SD)	95 (15.2)	94.8 (15.4)	89.8 (17.8)	<0.001	-0.1 (-1.9 to 1.8)	-4.6 (-8.6 to -0.7)
< -2 SD†	14.0	13.5	23.3	<0.001	0.94 (0.65 to 1.35)	1.93 (1.01 to 3.70)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score						
mean (SD)	9.6 (3.8)	9.6 (3.8)	8.9 (3.7)	<0.001	0.1 (-0.3 to 0.5)	-0.5 (-1.6 to 0.6)
≤ 5th percentile †,‡	14.0	13.0	23.0	<0.001	0.77 (0.44 to 1.34)	2.15 (0.83 to 5.55)
Behavioural difficulties, Total SDQ score						
mean (SD)	10.6 (5.8)	10.9 (6.2)	12.3 (5.8)	<0.001	0.3 (-0.4 to 0.9)	1.4 (-0.0 to 2.8)
≥ 90th percentile †	10.3	13.7	12.9	<0.001	1.38 (0.95 to 1.99)	1.19 (0.56 to 2.54)

interval; SD=Standard Deviation; GMFCS=Gross Motor Function Classification System; dB=decibel; FSIQ=Full scale intelligence quotient; MABC-2=Movement Assessment Battery for Children- Second Edition; SDQ=Strengths and difficulties questionnaire; GA=Gestational Age.

Model 2 is adjusted for gestational age in week, maternal age at birth, mother birth in France, parents' socio-economic status, cause of preterm birth, antenatal corticosteroids, magnesium sulfate administration, multiple pregnancy, sex, small-for-GA, Apgar at 5 min < 7, birth in type 3 and neonatal unit volume.

* Severe=cerebral palsy gross motor function classification system (GMFCS) level 4/5, and/or bilateral binocular visual acuity < 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss > 70 dB, and/or FSIQ < -3 SD; Moderate=cerebral palsy GMFCS level 2/3, and/or 3.2/10 < bilateral binocular visual acuity ≥ 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss 40 to 70 dB and/or FSIQ between -3 to -2 SD; Mild=cerebral palsy GMFCS level 1, and/or 5/10 < uni or bilateral binocular visual acuity ≥ 3.2/10, and/or uni or bilateral hearing loss < 40 db, and/or FSIQ between -2 to -1 SD, and/or total MABC-2 score ≤ 5th percentile, and/or behavioural difficulties according to SDQ score ≥ 90th percentile. Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{9,16}

† Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{9,16}

‡ Among children without cerebral palsy, severe or moderate sensory disabilities, and with full-scale intelligence quotient upper or equal than 2 standard deviations.

Supplementary Table 5. Neurodevelopmental outcomes at five years by exposure and duration of exposure to opioids with/without midazolam, adjusted for confounding factors and severe neonatal morbidities. Results after multiple imputation.

	Model 2 + severe neonatal morbidities	
	Adjusted OR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed	
	Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days
Neurodevelopmental disabilities*		
None	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	1.07 (0.84 to 1.37)	1.37 (0.94 to 2.01)
Moderate or Severe	0.98 (0.71 to 1.34)	1.43 (0.88 to 2.32)
Cerebral palsy	0.85 (0.54 to 1.35)	0.85 (0.50 to 1.45)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)		
mean (SD)	0.3 (-1.3 to 1.9)	-2.3 (-4.9 to 0.2)
< -2 SD†	0.90 (0.67 to 1.21)	1.14 (0.72 to 1.80)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score		
mean (SD)	0.0 (-0.4 to 0.4)	-0.3 (-1.0 to 0.3)
≤ 5th percentile †,‡	0.87 (0.59 to 1.29)	1.2 (0.68 to 2.13)
Behavioural difficulties, Total SDQ score		
mean (SD)	0.3 (-0.3 to 0.8)	0.5 (-0.4 to 1.5)
≥ 90th percentile †	1.27 (0.93 to 1.75)	1.12 (0.69 to 1.81)

aOR=adjusted odd ratios; GMFCS=Gross Motor Function Classification System;⁷ dB=decibel; FSIQ=Full scale intelligence quotient;¹³ MABC-2=Movement Assessment Battery for Children- Second Edition;⁸ SDQ=Strengths and difficulties questionnaire;¹⁵ SD=Standard Deviation; CI: confidence interval; GA=Gestational Age.

Adjusted models for gestational age in week, maternal age at birth, mother birth in France, parents' socio-economic status, cause of preterm birth, antenatal corticosteroids, magnesium sulfate administration, multiple pregnancy, sex, small-for-GA, Apgar at 5 min < 7, birth in type 3, neonatal unit volume and severe neonatal morbidities (late onset sepsis, severe cerebral lesion, severe bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, severe retinopathy of prematurity).

*Severe=cerebral palsy gross motor function classification system (GMFCS) level 4/5, and/or bilateral binocular visual acuity < 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss > 70 dB, and/or FSIQ < -3 SD; Moderate=cerebral palsy GMFCS level 2/3, and/or 3.2/10 < bilateral binocular visual acuity ≥ 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss 40 to 70 dB and/or FSIQ between -3 to -2 SD; Mild=cerebral palsy GMFCS level 1, and/or 5/10 < uni or bilateral binocular visual acuity ≥ 3.2/10, and/or uni or bilateral hearing loss < 40 db, and/or FSIQ between -2 to -1 SD, and/or total MABC-2 score ≤ 5th percentile, and/or behavioural difficulties according to SDQ score ≥ 90th percentile. Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{9,16}

† Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{9,16}

‡ Among children without cerebral palsy, severe or moderate sensory disabilities, and with full-scale intelligence quotient upper or equal than 2 standard deviations.

Supplementary Table 6. Neurodevelopmental outcomes at five years by exposure and duration of exposure to opioids with/without midazolam, according to gestational age groups and drugs, adjusted for confounding factors and severe neonatal morbidities. Results after multiple imputation.

	Model 2 + severe neonatal morbidities	
	aOR or adjusted mean difference (95% CI), vs Unexposed	
	Exposed ≤ 7 days	Exposed > 7 days
By gestational age group		
24-27 weeks		
Neurodevelopmental disabilities*		
None	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	0.87 (0.56 to 1.35)	1.20 (0.71 to 2.03)
Moderate or Severe	0.85 (0.47 to 1.51)	1.18 (0.64 to 2.20)
Cerebral palsy	0.67 (0.32 to 1.43)	0.72 (0.37 to 1.40)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)		
mean (SD)	0.9 (-2.0 to 3.9)	-2.1 (-5.2 to 1.0)
< -2 SD†	0.92 (0.52 to 1.62)	1.06 (0.61 to 1.85)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score		
mean (SD)	-0.4 (-1.2 to 0.5)	-0.6 (-1.5 to 0.3)
≤ 5th percentile †,‡	1.05 (0.52 to 2.10)	1.07 (0.54 to 2.11)
Behavioural difficulties, Total SDQ score		
mean (SD)	0.6 (-0.6 to 1.7)	0.5 (-0.7 to 1.7)
≥ 90th percentile †	1.10 (0.59 to 2.04)	1.15 (0.59 to 2.24)
28-31 weeks		
Neurodevelopmental disabilities*		
None	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	1.12 (0.84 to 1.48)	1.43 (0.79 to 2.57)
Moderate or Severe	1.02 (0.69 to 1.50)	1.90 (0.84 to 4.32)
Cerebral palsy	1.08 (0.58 to 2.00)	1.00 (0.38 to 2.61)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)		
mean (SD)	0.1 (-1.7 to 2.0)	-2.6 (-6.8 to 1.6)
< -2 SD†	0.91 (0.62 to 1.32)	1.41 (0.64 to 3.11)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score		
mean (SD)	0.1 (-0.3 to 0.6)	-0.2 (-1.3 to 0.9)
≤ 5th percentile †,‡	0.77 (0.44 to 1.35)	1.92 (0.73 to 5.03)
Behavioural difficulties, Total SDQ score		
mean (SD)	0.2 (-0.5 to 0.9)	0.8 (-0.8 to 2.3)
≥ 90th percentile †	1.36 (0.94 to 1.97)	0.92 (0.41 to 2.08)
By molecule group		
Opioids only		
Neurodevelopmental disabilities*		
None	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	0.98 (0.73 to 1.30)	1.39 (0.71 to 2.72)
Moderate or Severe	0.91 (0.61 to 1.34)	1.40 (0.62 to 3.15)
Cerebral palsy	0.85 (0.50 to 1.45)	0.73 (0.29 to 1.83)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)		
mean (SD)	0.4 (-1.5 to 2.2)	-1.4 (-5.3 to 2.5)
< -2 SD†	0.91 (0.62 to 1.33)	1.07 (0.55 to 2.08)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score		
mean (SD)	0.1 (-0.4 to 0.6)	-0.2 (-1.3 to 0.8)
≤ 5th percentile †,‡	0.69 (0.37 to 1.30)	1.31 (0.58 to 2.97)
Behavioural difficulties, Total SDQ score		
mean (SD)	0.0 (-0.6 to 0.7)	0.2 (-1.4 to 1.8)
≥ 90th percentile †	1.22 (0.86 to 1.73)	0.97 (0.47 to 2.00)
Opioids with midazolam		
Neurodevelopmental disabilities*		
None	1 [Reference]	1 [Reference]
Mild	1.25 (0.85 to 1.83)	1.27 (0.83 to 1.94)
Moderate or Severe	1.04 (0.63 to 1.72)	1.36 (0.79 to 2.34)
Cerebral palsy	0.88 (0.44 to 1.73)	0.80 (0.43 to 1.51)
Full scale intelligence quotient (FSIQ)		
mean (SD)	0.5 (-2.1 to 3.1)	-2.4 (-5.4 to 0.5)
< -2 SD†	0.84 (0.52 to 1.37)	1.17 (0.68 to 2.02)
Developmental Coordination Disorders, MABC-2 score		
mean (SD)	-0.2 (-0.8 to 0.5)	-0.2 (-1.0 to 0.6)
≤ 5th percentile †,‡	1.20 (0.68 to 2.11)	0.97 (0.48 to 1.98)
Behavioural difficulties, Total SDQ score		
mean (SD)	0.7 (-0.3 to 1.6)	1.0 (0.0 to 2.1)
≥ 90th percentile †	1.35 (0.81 to 2.24)	1.25 (0.71 to 2.19)

aOR=adjusted odd ratios; GMFCS=Gross Motor Function Classification System;⁷ dB=decibel; FSIQ=Full scale intelligence quotient;¹³ MABC-2=Movement Assessment Battery for Children- Second Edition;⁸ SDQ=Strengths and difficulties questionnaire;¹⁵ SD=Standard Deviation; CI: confidence interval; GA=Gestational Age.

Supplement Table 6. Neurodevelopmental outcomes at five years by duration of exposure to opioids with/without midazolam, according to gestational age groups and drugs, adjusted for confounding factors and severe neonatal morbidities. Results after multiple imputation.

(Continued from previous page)

Adjusted models for gestational age in week, maternal age at birth, mother birth in France, parents' socio-economic status, cause of preterm birth, antenatal corticosteroids, magnesium sulfate administration, multiple pregnancy, sex, small-for-GA, Apgar at 5 min < 7, birth in type 3, neonatal unit volume and severe neonatal morbidities (late onset sepsis, severe cerebral lesion, severe bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, severe retinopathy of prematurity).

*Severe=cerebral palsy gross motor function classification system (GMFCS) level 4/5, and/or bilateral binocular visual acuity < 1/10, and/or uni or bilateral hearing loss > 70 dB, and/or FSIQ < -3 SD; Moderate=cerebral palsy GMFCS level 2/3, and/or $3.2/10 < \text{bilateral binocular visual acuity} \leq 1/10$, and/or uni or bilateral hearing loss 40 to 70 dB and/or FSIQ between -3 to -2 SD; Mild=cerebral palsy GMFCS level 1, and/or $5/10 < \text{uni or bilateral binocular visual acuity} \leq 3.2/10$, and/or uni or bilateral hearing loss < 40 db, and/or FSIQ between -2 to -1 SD, and/or total MABC-2 score \leq 5th percentile, and/or behavioural difficulties according to SDQ score \geq 90th percentile. Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{9,16}

† Cut-off of the distribution related to a reference group born at term.^{9,16}

‡ Among children without cerebral palsy, severe or moderate sensory disabilities, and with full-scale intelligence quotient upper or equal than 2 standard deviations.

Prémédication avant intubation trachéale en salle de naissance – Résultats de la cohorte EPIPAGE-2

L'objectif de cette étude était d'analyser, en population, les pratiques de sédo-analgésie avant une intubation trachéale en salle de naissance. Les nouveau-nés des 65 maternités de type III de la cohorte EPIPAGE-2 étaient inclus. En 2011, la méthode LISA était encore peu développée et n'était pas décrite dans cette cohorte.

Tous les nouveau-nés intubés en salle de naissance étaient inclus, à l'exception de ceux ayant nécessité un massage cardiaque externe et/ou une injection d'adrénaline en salle de naissance, témoins d'une urgence vitale absolue contre-indiquant le recours à toute sédo-analgésie préalable (Barrington, 2011; Kumar et al., 2010).

Nous avons inclus 1494 nouveau-nés. Seuls 76 (5%) recevaient une sédo-analgésie spécifique. Le midazolam étant utilisé seul dans 49% des cas. Neuf médicaments ou association médicamenteuse différentes étaient décrits. Dix des 65 maternités pratiquaient une sédo-analgésie spécifique, dont 4 réalisaient les trois-quarts des sédo-analgésies. Les caractéristiques de ces 10 centres étaient comparables aux 55 autres. Les facteurs associés à une sédo-analgésie spécifique étaient un âge gestationnel et un poids de naissance plus élevés et un meilleur score d'Apgar à 1 minute.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue *PlosOne* en 2019 (E. Walter-Nicolet et al., 2019).

Premedication practices for delivery room intubations in premature infants in France: Results from the EPIPAGE 2 cohort study

RESEARCH ARTICLE

Elizabeth Walter-Nicolet¹*, Emilie Courtois², Christophe Milesi³, PierreYves Ancel^{4,5,6}, Alain Beuche^{7,8}, Pierre Tourneux^{9,10}, Valérie Benhammou^{4,5}, Ricardo Carbajal^{2,4,5,11}, Xavier Durrmeyer^{4,12}

1 Medicine and Neonatal Intensive Care Unit, Saint Joseph Hospital, Paris, France, **2** Paediatric Emergency Department. Trousseau Hospital, Assistance Publique – Hoˆpitaux de Paris, Paris, France, **3** Paediatric and Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France, **4** INSERM, U1153, Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cite´ Research Center, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Team, Paris, France, **5** Paris Descartes University France, Paris, France, **6** URC CIC P1419, Cochin Hotel-Dieu Hospital, Assistance Publique – Hoˆpitaux de Paris, Paris, France, **7** Division of Neonatology and CIC-1414, Department of Pediatrics, University Hospital, Rennes, France, **8** LTSI, Inserm U1099, Universite´ de Rennes 1, Rennes, France, **9** Neonatal and Paediatric Intensive Care Unit, University hospital, Amiens, France, **10** Pe´riTox - UMI 01, Medicine University, Picardie Jules Verne University, Amiens, France, **11** Paediatric and Neonatal Intensive Care Unit, Trousseau Hospital, Assistance Publique – Hoˆpitaux de Paris, Paris, France, **12** Neonatal Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Intercommunal de Cre´teil, University Paris Est Cre´teil, Cre´teil, France

✉ These authors contributed equally to this work.

* ewalter@hpsi.fr

Citation: Walter-Nicolet E, Courtois E, Milesi C, Ancel P-Y, Beuche´e A, Tourneux P, et al. (2019) Premedication practices for delivery room intubations in premature infants in France: Results from the EPIPAGE 2 cohort study. PLoS ONE 14(4): e0215150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215150>

Editor: Edgardo Szyld, University of Oklahoma, UNITED STATES

Received: September 25, 2018

Accepted: March 27, 2019

Published: April 10, 2019

Copyright:© 2019 Walter-Nicolet et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: This study was supported by the French Institute of Public Health Research /Institute of Public Health and its partners the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research, the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy; grant ANR-11-EQPX- Research Agency through the French Equipex 0038 from the National

Program of Investments in the Future; and the PremUp Foundation. The funders/sponsors had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Objectives

To assess premedication practices before tracheal intubation of premature newborns in the delivery room (DR).

Study design

From the national population-based prospective EPIPAGE 2 cohort in 2011, we extracted all live born preterms intubated in the DR in level-3 centers, without subsequent circulatory resuscitation. Studied outcomes included the rate and type of premedication, infants' and maternities' characteristics and survival and major neonatal morbidities at discharge from hospital. Univariate and multivariate analysis were performed and a generalized estimating equation was used to identify factors associated with premedication use.

Results

Out of 1494 included neonates born in 65 maternities, 76 (5.1%) received a premedication. Midazolam was the most used drug accounting for 49% of the nine drugs regimens observed. Premedicated, as compared to non premedicated neonates, had a higher median [IQR] gestational age (30 [28–31] vs 28 [27–30] weeks, $p < 10^{-3}$), median [840–1440] g, $p < 10^{-3}$) and median 1-minute Apgar score (8 [6–9] vs 6 [3–8], $p < 10^{-3}$). Using univariate analyses premedication was significantly less frequent gestation in France in 2011 and seemed to be mainly associated with centers' local policies. after maternal general anesthesia and during nighttime and survival without major morbidity was significantly higher among premedicated neonates (56/73 (81.4%) vs 870/1341 (69.3%), $p = 0.028$). Only 10 centers used premedication at least once and had characteristics comparable to the 55 other centers. In these 10 centers, premedication rates varied from 2% to 75%, and multivariate analysis identified gestational age and 1-minute Apgar score as independent factors associated with premedication use.

Conclusion

Premedication rate before tracheal intubation was only 5.1% in the DR of level-3 maternities for premature neonates below 34 weeks of birth weight (1391 [1037–1767] vs 1074.

Introduction

Tracheal intubation is commonly performed in the delivery room (DR) for premature neonates. This procedure is associated with many adverse events such as bradycardia, hypoxia and increased intracranial pressure [1–4]. Awake intubation is especially associated with increased intracranial pressure, that can be partially prevented by premedication in neonates [1, 2]. In the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), adverse tracheal intubation–associated events might be reduced by premedication use, especially paralysis [5]. In addition, an association was reported between the number of intubation attempts in the first 4 days of life and severe intra-ventricular hemorrhage (IVH) [6]. This study’s conclusion speculated that premedication might have a protective effect against IVH, but no evidence was provided. Finally tracheal intubation is painful [3, 7] but is paradoxically a procedure for which analgesedation is not systematically administered [7–9]. On the other hand, the transitional period at birth might expose neonates to a higher risk of adverse drug reactions in case of premedication. Altogether these observations establish a clinical equipoise concerning the use of premedication for non-emergent DR intubations. Currently, the American Academy of Pediatrics (AAP) recommends systematic premedication for neonatal intubation except for “resuscitation in the DR or for life-threatening situations”, based on available evidence and ethical considerations [3]. Those recommendations may theoretically be applied whatever the location of a patient, if all safety rules are gathered. Nevertheless, no clear guidance is provided for non-emergent intubations in the DR. This is probably due to the limited data available on the topic. Indeed, most observational studies on DR intubation did not mention premedication use [10] or reported a premedication rate ranging from 0% to 26%, varying with gestational age (GA) categories [5, 6, 11]. However, recent studies demonstrated the feasibility and suggested analgesic efficacy of premedication before DR intubation [12–14]. Considering that the DR setting was obviously different from the NICU setting, we decided to conduct a specific study on premedication practices in the DR. The aim of our study was to analyze the practices of premedication before tracheal intubation of premature infants’ in the DR of level-3 maternity-units, to describe outcomes before hospital discharge and to identify variables associated with premedication use at a national level using the French EPIPAGE 2 cohort [15].

Methods

Study cohort and design

We conducted a retrospective analysis of prospectively collected data from the EPIPAGE 2 study. EPIPAGE 2 is a population-based prospective study that recruited subjects between March and December 2011 in all the maternity hospitals (levels 1, 2 and 3) in 25 French regions. This study's detailed design was previously described [15, 16]. Briefly this cohort included all infants live born or stillborn and all terminations of pregnancy between 22 and 31 completed weeks of gestation (WG) and a sample of moderate preterm births between 32 and 34 WG. The number of infants required according to the initial sample size calculations was provided by an 8-month recruitment period for births at 22 through 26 WG, a 6-month period for 27 through 31 WG, and a 5-weeks period for 32 through 34 WG [16]. Recruitment periods for births at 22 through 26 weeks occurred between March 28 and December 31 2011; for births at 27 through 31 weeks between March 28 and October 30 2011; for births at 32 through 34 weeks between March 28 and June 5 2011, with different time windows between regions [16].

Our study included all live born preterm neonates from level-3 maternity hospital in the EPIPAGE 2 study who were intubated in the DR. A level-3 maternity hospital in France is equipped with delivery rooms, dedicated neonatal resuscitation room and neonatal intensive care unit corresponding to the levels of neonatal care IIIB, IIIC or IIID defined by the AAP, i.e. allowing perinatal care of all risk profiles and gestational ages, with no restriction on type or duration of mechanical ventilation. We excluded infants with DR intubations performed in level 1 and 2 centers, which are less frequent. Intubations in these centers can be performed by local teams who are not familiar with neonatal intensive care, or by pediatric transportation teams. We considered that these contexts were particular and might not be comparable to level-3 centers' NICUs practices. As some life-threatening situations can contraindicate premedication [3], we excluded infants who received chest compression or epinephrine in the DR.

Data collection and definitions

A premedication was defined as the use of a sedative and/or an analgesic before any tracheal intubation. The use of atropine alone was excluded.

At birth and during the neonatal period, data were collected from medical records and completed by questionnaires filled by obstetrical and neonatal teams. The following neonatal data available from the EPIPAGE 2 study were used: gender, gestational age at birth, birth

weight, intra-uterine growth restriction based on Olsen's curves [17], mode of delivery, Apgar score and management in the delivery room, including tracheal intubation, age at tracheal intubation, chest compression, epinephrine use and drugs used in the DR. Some data were unavailable to guarantee anonymisation of included subjects: precise date of birth and consequently week-days, weekends, ferial days or bank holidays. We divided 24 hours in 2 periods: "day" (8 am-5.59 pm) and "night" (6 pm-7.59 am), corresponding with the on-duty period.

In hospital outcomes included survival, severe intracranial lesions defined as intraventricular hemorrhage associated with ventricular dilatation (grade III) and intraparenchymal hemorrhage (ie, large unilateral parenchymal hyperdensity or a large unilateral porencephalic cyst) [18] or cystic periventricular leukomalacia (cPVL); stages II and III necrotizing enterocolitis, according to the staging of Bell *et al.* [19]; stage 3 or higher retinopathy of prematurity, according to the international classification [20] and/or laser treatment; and severe bronchopulmonary dysplasia, defined as administration of oxygen for at least 28 days plus need for 30% or more oxygen and/or mechanical ventilatory support or continuous positive airway pressure at 36 weeks' postmenstrual age [21].

Questionnaires were also distributed to the medical teams of maternities from participating units to collect data on their structural characteristics, organization and practices. A maternity unit was considered as performing a premedication if at least one neonate received a premedication during the study period.

Practices' description and analysis

We first described the frequency of premedication prior to DR intubation by gestational age categories and by centers. We then analyzed the drugs or drugs combination used. In order to identify factors associated with premedication use, we performed univariate analysis in the whole population including patients' and centers' characteristics. Patients-related variables included in the univariate analysis were perinatal characteristics and the period of birth (day or night) that was previously reported to be associated with analgesic treatments' use in the NICU [22]. We excluded from this analysis all variables that were potentially or certainly posterior to the intubation, such as 5 min Apgar score or exogenous surfactant administration. Neonatal outcomes at hospital discharge were compared between the premedicated and the non-premedicated groups using univariate analysis.

Centers-related variables included: total number of births in 2011, location of the DR and duration of transportation between the DR and the NICU.

Then, within centers that performed at least one premedication, we used multivariate analysis to identify factors derived from the univariate analysis that were independently associated with premedication use. We excluded from this analysis centers in which premedication was never performed, considering that this policy was due to the center and not to the patients' characteristics. Limiting the multivariable analysis to the centers that performed at least one premedication was thus more appropriate in order to identify specific patients' characteristics, independently of the center's general policy.

Statistical analysis

Descriptive analyses are presented as means (standard deviations), medians (interquartile ranges), and ranges. Categorical variables are presented as the numbers of individuals (percentages) and 95% confidence intervals. Considering the different recruitment periods for each GA categories, weighting was used to correct disproportional sample sizes and adjust collected data to represent the population from which the sample was drawn. The weighting case was 0.625, 0.75 and 1 for infants born at 22–26 WG, 27–31 WG and 32–34 WG, respectively.

Considering that infants' management in each center could be influenced by local policies, a generalized estimating equation (GEE) model was used for univariate and multivariate analyses, using each center as the unit of clustering [23]. Variables previously associated in the literature with premedication use in the NICU [9, 24] or showing an association with a P value <0.20 in the univariate analyses were included in the model. The results of the GEE model are presented with their odds ratios, and their 95% confidence intervals (95% CI). Survival and major morbidities at hospital-discharge were compared between groups using Rao–Scott F-adjusted chisquare test, as exploratory analysis. Statistical significance was set at $P<0.05$. All statistical analyses were performed with SPSS software (version 17, Chicago, IL) or SAS software (version 9.4).

Ethics

The National Data Protection Authority (CNIL n° 911009), the consultative committee on the treatment of information on personal health data for research purposes (Reference number 10.626) and the committee for the protection of people participating in biomedical research (reference CPP SC-2873) approved this study. These 2 committees approved any analysis of the collected data. The parents of the participants provided their oral consent to participate in this study. Since this study was observational, according to the French legislation, oral consent to anonymously collect data was obtained from the parents. In case the parents expressed their opposition to data collection, the neonates were excluded from the study (around 7% of eligible

patients in the main study [15]). The oral agreement to participate in the study was written in the medical records of the mothers and the newborns included. If the consent was not obtained or if the patients refused, it was also tracked in the medical charts and the data were not recorded. The ethics committees approved this consent procedure.

Results

Population

The initial EPIPAGE 2 cohort included 5169 live births. Among the 1937 neonates born in a level-3 center and intubated in the DR, 1494 (77.1%) were included in the study (Fig 1).

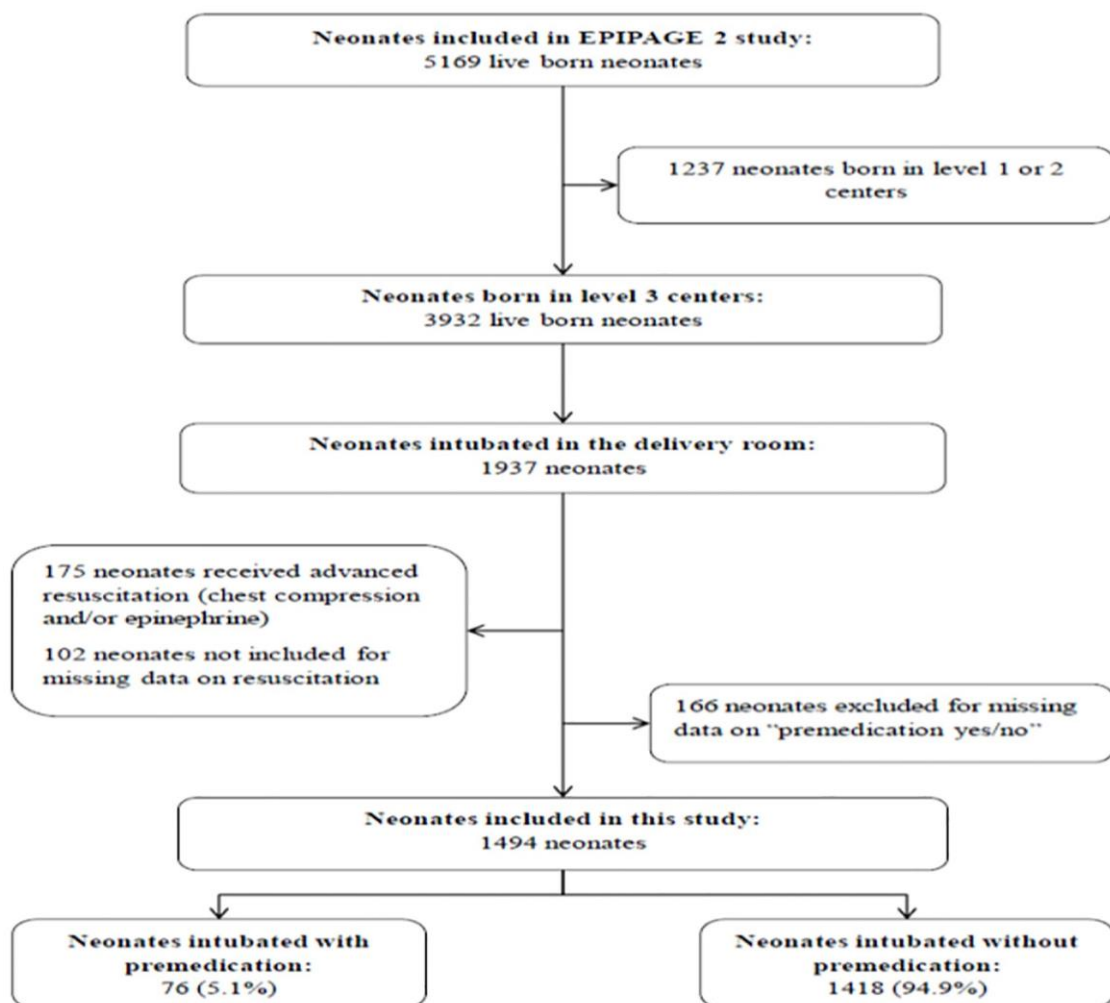


Fig 1. Population flow chart.

The 166 neonates with missing data on premedication had statistically significantly higher birth weights and GAs than included infants (1254 g vs 1183 g and 28.9 WG vs 28.5 respectively), but these differences were clinically irrelevant. Other perinatal characteristics (sex, intra uterine growth restriction, mode of delivery, maternal general anesthesia, one minute Apgar score, exogenous surfactant in the delivery room, age at intubation and period of birth) were comparable between these 2 populations. The rate of premedication for tracheal intubation was 5.1% (76/1494): 5/493 (1%) of neonates born between 22 and 26 WG, 67/959 (7%) of those born between 27 and 31 WG and 4/ 42 (9.5%) of those between 32 and 34 WG. Distribution of age at tracheal intubation in the premedicated and non-premedicated groups is illustrated in Fig 2. Median [IQR] age at intubation was significantly lower in the non-premedicated group as compared to the premedicated group (7 [4–12] vs 35 [20–47] minutes of life respectively; $p < 0.001$). Overall 757/1467 (52%) of the population received exogenous surfactant in the DR. Neonates were born in 65 level-3 maternities of which 10 (15.4%) used a premedication before tracheal intubation in the DR. In these 10 centers, the premedication rate varied from 2.1 to 75.0% (Table 1). Four centers performed 86.8% of all premedications.

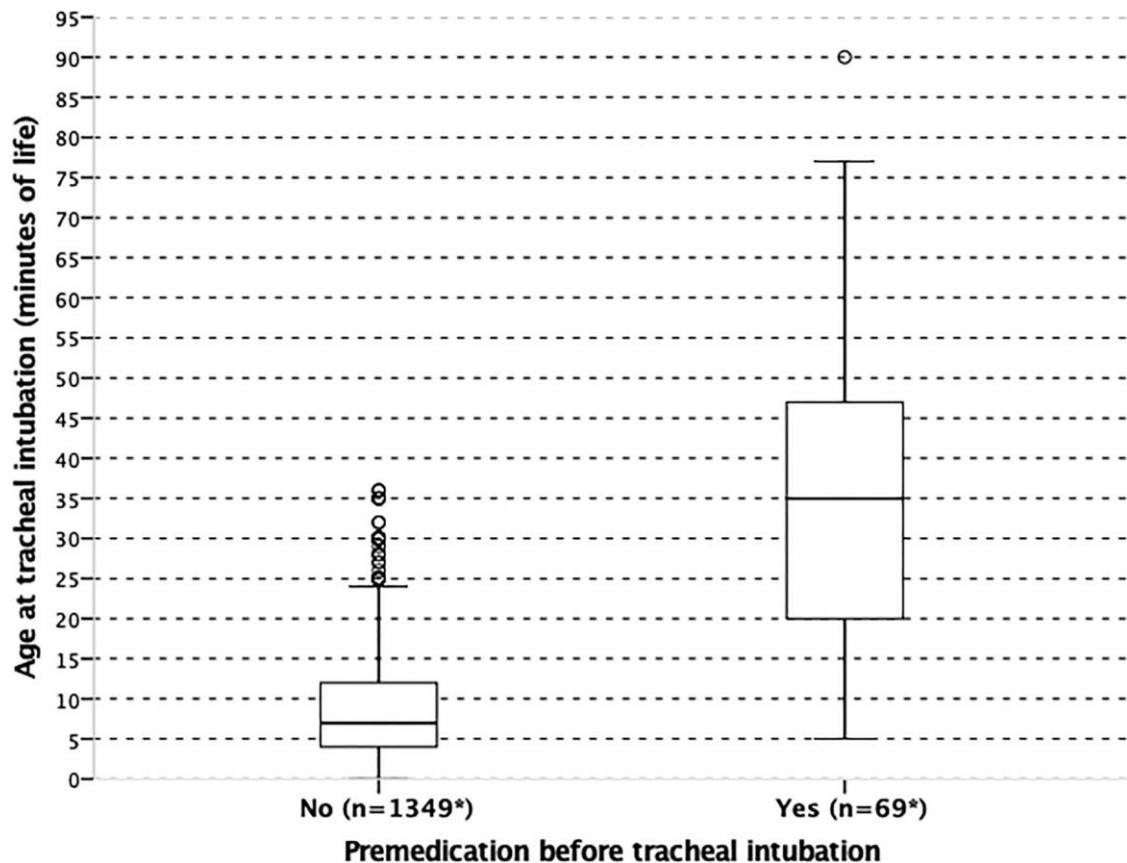


Fig 2. Distribution of age (minutes of life) at tracheal intubation in the delivery room according to premedication. Boxes represent values between the 1st and the 3rd quartile. The bar inside the box denotes median value. The adjacent values are the most extreme values within 1.5 inter-quartile range of the nearer quartile. All results (except n) are weighted to take into account differences in the sampling process between gestational age groups.

Table 1. Premedication rates and number of births in 2011 in the 10 centers that performed at least one premedication.

Maternity units	Premedication rate (n premed/n intubations)	Number of births in 2011
A	75.0% (15/20)	4125
B	62.5% (20/32)	3426
C	25.9% (15/58)	5039
D	23.9% (16/67)	2989
E	16.7% (1/6)	1633
F	9.1% (2/22)	2805
G	9.1% (2/22)	3131
H	7.7% (3/39)	2346
I	2.2% (1/46)	4824
J	2.1% (1/48)	2725
Total	21.1% (76/360)	

Drugs used for premedication

Nine different drugs regimens were used to perform premedication in the DR ([Fig 3](#)). In the 76 premedicated neonates, 37 (48.7%) received midazolam, 16 (21.1%) received ketamine, 12 (15.8%) received sufentanil, 11 (14.5%) received morphine, 11 (14.5%) received thiopental and 5 (6.6%) received propofol, alone or in association.

Univariate analysis

Univariate analysis comparing premedicated with non-premedicated neonates is presented in Table 2. As compared to non-premedicated infants, premedicated infants had higher GA, birth weight and 1 min Apgar scores; their mother less frequently received general anesthesia. Outcomes at discharge from hospital of neonates who received a premedication were

comparable or better than those who did not, although the occurrence of major neonatal morbidities was scarce (Table 3).

Univariate analysis also compared the 10 centers which performed a premedication with the 54 others (1 center did not provide organizational data). All parameters included in the analysis were comparable (centers with premedication vs no premedication): mean (SD) total number of births in 2011 (3004 (1077) vs 3031 (887), $p = 0.390$), place of DR and NICU (same building: 77.8% vs 83.3%, $p = 0.650$), transportation time between DR and NICU (< 5 minutes: 88.9% vs 85.2%, $p = 1.000$).

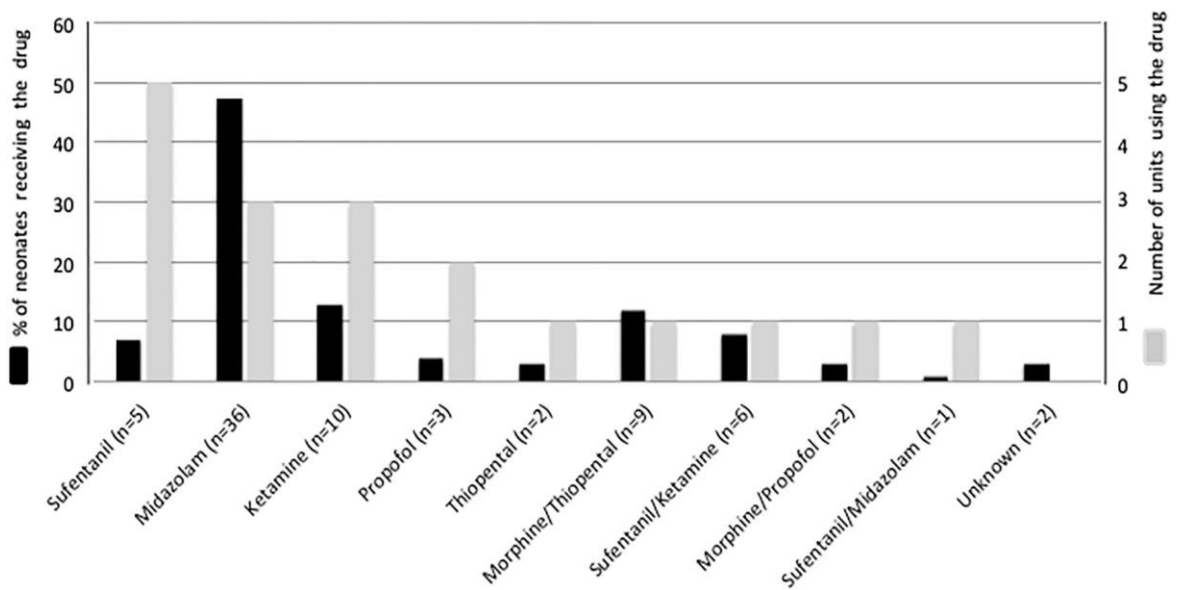


Fig 3. Drug(s) regimens used for premedication before tracheal intubation in the delivery room. The X axis includes all used premedication regimens with the number of patients in parenthesis. The black bars indicate the percentage of infants who received each drug or drugs combination within the premedicated group. The corresponding Y-axis is on the left side of the graph. The grey bars indicate the number of centers that used each drug or drugs combination at least once. The corresponding Y-axis is on the right side of the graph.

Table 2. Population characteristics and weighted univariate analysis of risk factors associated with premedication use.

Characteristics (n with available data)	Total (n = 1494)	Weighted univariate analysis ^a		
		Premedication (n = 76)	No premedication (n = 1418)	P-value ^b
Sex No. (%) (n = 1494)				
Male	803 (53.7)	48 (56.1)	755 (55.3)	0.860
Female	691 (46.3)	28 (43.9)	663 (44.7)	
GA (weeks) (n = 1494)				
Mean (SD)	27.8 (2.2)	29.7 (2.1)	28.5 (2.5)	<0.01
Median [IQR]	28.0 [26.0–29.0]	30 [28–31]	28 [27–30]	<0.01
Range	23–34	25–34	23–34	
Birth weight (g) (n = 1494)				
Mean (SD)	1070 (362)	1432 (464)	1167 (430)	< .001
Median [IQR]	1000 [795–1300]	1391 [1037–1767]	1074 [840–1440]	< .001
Range	370–2610	620–2290	370–2610	
Mode of delivery “vaginal” (n = 1486), No. (%)	546 (36.7)	20 (69.7)	526 (64.9)	0.280
Maternal general anesthesia (n = 1448), No. (%)	217 (15.0)	7 (7.4)	210 (15.4)	0.016
Intrauterine Growth Restriction (n = 1494), No. (%)	208 (13.9)	9 (9.7)	199 (14.5)	0.136
1 min Apgar score (n = 1462)				
Median [IQR]	6 [3–8]	8 [6–9]	6 [3–8]	< .001
Range	0–10	1–10	0–10	
Exogenous surfactant in the DR (n = 1467), No (%)	757 (51.6)	53 (66.1)	704 (45.8)	<0.001
Period of birth “Day” (n = 1439), No. (%)	679 (47.2)	41 (59.7)	638 (48.1)	0.014

^a All results (except n) are weighted to take into account differences in the sampling process between GA groups.

^b Mann-Whitney’s, t-test or chi square tests for comparisons between premedicated and non-premedicated infants.

Table 3. Univariate analysis of survival and major neonatal morbidities¹ between premedicated and non-premedicated neonates.

Outcomes at hospital discharge ^a	Premedication (n = 76)	No premedication (n = 1418)	P-value
Survival No (%)	68/76 (91.5)	1200/1418 (87)	0.22
Survival without severe morbidity ^b No (%)	56/73 (81.4)	870/1341 (69.3)	0.028
Among survivors ^b			
Severe cerebral lesion No (%)	7/65 (9.1)	80/1189 (6.1)	0.30
Necrotizing enterocolitis No (%)	2/67 (2.1)	44/1186 (3.9)	0.39
Severe bronchopulmonary dysplasia No (%)	1/67 (1.2)	143/1146 (10.1)	0.008
Severe retinopathy of prematurity No (%)	0/59	23/942	0.17

^a n are crude and % are weighted

^b Denominators are lower than the total number of patients in each group, due to missing data

Severe morbidity was defined as severe bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, severe retinopathy of prematurity or any of the following severe cerebral abnormalities on cranial ultrasonography: intraventricular hemorrhage with ventricular dilatation or intraparenchymal hemorrhage, or cystic periventricular leukomalacia.

Factors associated with premedication in centers where premedication was used

The multivariate analysis of neonatal factors associated with a premedication across centers that performed at least one premedication is shown in Table 4. Only GA and 1 minute Apgar score were significantly associated with the use of premedication in the DR for preterm neonates: neonates between 22 and 26 WG had lower probability to receive a premedication than late preterm neonates (32–34 WG) (aOR (95% CI), 0.10 (0.03–0.42)), whereas neonates

with a higher 1-minute Apgar score had higher probability to receive premedication (aOR (95% CI), 1.14 (1.05–1.25)) (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis of neonatal factors associated with a premedication across centers that performed at least one premedication in the DR.

Risk factors (n with available data)	No. of neonates	Crude analysis (n = 360)				Multivariate analysis (n = 335)	
		Premedicated (n = 76)	Non-premedicated (n = 284)	OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
GA categories (weeks)							
No. (%) (n = 360)							
32–34	13	4 (30.8)	9 (69.2)	Reference		Reference	
27–31	250	67 (26.7)	183 (73.3)	0.82 (0.24–2.86)	0.760	0.69 (0.20–2.27)	0.519
22–26	97	5 (5.2)	92 (94.8)	0.12 (0.02–0.66)	0.015	0.10 (0.03–0.42)	0.001
IUGR, No. (%)^a (n = 360)							
No	318	67 (24.7)	251 (75.3)	Reference		Reference	
Yes	42	9 (16.7)	33 (83.3)	0.84 (0.57–1.25)	0.389	0.77 (0.37–1.28)	
1 min Apgar score^b (n = 353)							
	353	7.3 (2.6)	5.3 (3.0)	1.16 (1.07–1.26)	< .001	1.14 (1.05–1.25)	0.002
Maternal general anesthesia, No. (%)^a (n = 349)							
No	299	68 (25.9)	231 (74.1)	Reference		Reference	
Yes	50	7 (13.0)	43 (87.0)	0.52 (0.18–1.50)	0.225	0.57 (0.20–1.64)	0.295
Period of birth, No. (%)^a (n = 352)							
Night	192	32 (17.6)	160 (82.4)	Reference		Reference	
Day	160	41 (29.3)	119 (70.7)	1.64 (0.59–4.57)	0.349	1.68 (0.57–4.97)	0.347

^a n are crude and % are weighted,

^b mean (SD) weighted.

Abbreviations: IUGR, intra-uterine growth retardation; OR, odds ratio; CI, confidence interval

Discussion

To our knowledge, this is one of the first large descriptive studies to prospectively evaluate premedication before tracheal intubation in the DR for preterm neonates. A premedication was performed for about 5% of the selected population, in less than 15% of the level-3 maternity units and with a large variety of drugs regimens. Survival and severe neonatal morbidity at hospital discharge were not increased in premedicated infants. Only two patient's independent factors, GA and 1 minute Apgar score, were associated with the use of premedication for intubation.

This 5% premedication rate is much lower than in the two previous declarative studies on DR intubations performed in France [25, 26]. In these two survey-based questionnaires, the declared premedication rate was 11% for prophylactic surfactant administration and 20% for all neonates necessitating tracheal intubation in the DR. The results of an observational study, conducted in 2 level-3 maternity units in France, showed that 0 to 25% of the neonates intubated in the DR received a specific premedication [11]. In another single-center retrospective study in the US, 1.1% of infants with birth weight < 1500g who were intubated in the DR received a

premedication [6]. In an international multicenter registry 10% of infants intubated in the DR were premedicated [5].

In our study, we observed premedication rates varying from 2 to 75% across centers, revealing a major center effect. Only 10 level-3 maternity units out of 65 performed a premedication in the DR, 4 of them performing about 87% of all premedications. All compared organizational factors were similar between the centers that performed a premedication and those that did not. However, we did not assess the existence of a clinical care team dedicated to the DR or the intervention of the NICU team in the DR, since both policies exist in France. This variable was too complex to collect, since organizations often vary within a same center between day- and night-time, weekdays and holidays. These results may express the prevailing impact of a specific organization and of a center's local policy for the practice of a premedication before tracheal intubation in the DR. This is supported by the recent report from the NEAR4NEOS registry stating that 1 out of 10 academic centers routinely performed premedication before intubation in the DR [5].

In the present study, at least 6 drugs, alone or in association were used. When confronted to the recommendations for non-emergent intubation, most of these drugs were not recommended or not described [3]. The choice and the optimal dosing for the sedative and/or analgesic drugs for this procedure are not consensual [3, 27]. Midazolam, which was the most frequently used drug in our study, should be used in combination with analgesic agents and is not recommended for premature infants, because of its hypotensive effect [3, 28–31]. We observed though that it was used alone in nearly 50% of premedications in this study, and only once associated with sufentanil. Ketamine was the second most frequently used drug in our study. The use of ketamine is controversial due to its potential apoptotic effects [32, 33], but it has been successfully used in the DR with a significant decrease in pain scores and no shortterm adverse effect [12]. In a recent study comparing nasal midazolam and nasal ketamine for neonatal intubation in the DR [14], ketamine was less efficient than midazolam in achieving rapid and adequate sedation, with a comparable and adequate comfort, assessed by the Faceless Acute Neonatal pain Scale [34]. Thiopental was most often used in association with morphine, an association that has never been reported, although experience with thiopental exists [35–37]. Fentanyl, the preferred opioid according to the AAP [3] and the Canadian Paediatric Society [38] was not used in our study, but sufentanil was the most frequently used short-acting opioid, despite limited data in premature neonates [39]. Propofol, which is a preferred option [3] was the less frequently used drug, possibly because hypotension was feared [40, 41]. Overall,

heterogeneity in centers' policies and in drugs used denotes the lack of evidence and underlines the need for research in this field.

In our study, neonates who received a premedication in the DR had a significantly higher morbidity-free survival rate at hospital discharge than those who were not premedicated after univariate analysis. However, the imbalance between groups in baseline characteristics precludes any firm conclusion, since the number of premedicated patients was too limited to perform reliable adjustments for confounders through multivariate analysis. This result, combined with others [5, 6], only confirms the current clinical equipoise concerning premedication use for DR intubation and supports future prospective trials.

Birth weight, maternal general anesthesia, period of birth, 1 minute Apgar score and GA seemed to be associated with the use of a premedication in univariate analysis. Decreased frequency of premedication in the smallest infants has already been observed in the DR [6]. A decrease in neonatal motor activity after maternal general anesthesia has been reported in the first minutes after birth, which is consistent with a decreased use of premedication when intubation is performed [42]. The more frequent use of premedication in the day-time is consistent with the difference for pain management between day and night previously observed in a large observational study [22]. In the GEE model, GA and 1-minute Apgar score were the only identified independent factors associated with premedication use in the level-3 maternity units which performed it. The most premature neonates, 22 to 26 WG, were less likely to receive a premedication than those born after 32 WG, as well as neonates with a low 1-minute Apgar score. The association between GA and premedication use has already been observed for intubations performed in the NICU [24], although inconstantly [9]. These results are also consistent with two previous declarative studies conducted in France where neonates under 28 WG never received a premedication, as those with a low Apgar score [11, 26].

Although we excluded infants who required chest compression or epinephrine, some infants might have required intubation as a life-saving procedure because they were not responding to face-mask ventilation. In this case, avoiding premedication was appropriate according to the current recommendations [3]. This might have occurred for 30 to 35% of intubated infants based on previous reports [43, 44]. An alternative approach would have consisted in excluding very early intubations (e.g. before 3 minutes of life), but this might have inadvertently excluded infants who were rapidly intubated only for the purpose of surfactant administration, because of local protocols and/or policies and who were in the scope of our study. On the other hand, around half of intubated infants in our study received surfactant in the DR. This group probably included premature infants who were intubated for initial stabilization and subsequently treated

with surfactant, and extremely premature infants who received prophylactic surfactant. This was in accordance with most recent European guidelines in 2011, issued in 2010, which stated that “prophylaxis should be given to almost all babies of <26 WG” or “preterm babies with RDS who require intubation for stabilization” [45]. These infants were not eligible for premedication but their proportion in the whole population of surfactant-treated infants was necessarily limited because our study included infants up to 34 WG. The overall 5% rate of premedication contrasts with high premedication rates in some centers whose characteristics were similar to those of centers that had lower premedication rates. This observation underlines the weight of local policies and supports the feasibility of premedication before DR intubation. The non-premedicated group had a significantly lower age at intubation compared to the premedicated one (7 vs 35 minutes of life) and underwent tracheal intubation very soon after birth. The same result was observed in one of the two observational studies conducted in the DR [11]. This observation can suggest that the non-premedicated babies were the sickest and were not eligible for premedication, whereas time was allowed for the healthiest neonates to probably be stabilized by non-invasive ventilation while preparing the premedication. Nevertheless, we cannot rule out that the time required for premedication’s preparation, administration and effect delayed intubation in the premedicated infants. In a previous observational study in the DR, surfactant administration occurred significantly later after ketamine analgesia compared to no analgesia, but 79.5% of the neonates received surfactant before 30 minutes of life [12]. After nasal midazolam administration, the median delay between sedation and intubation was about 10 minutes [14].

This study has several limitations as it was not designed to specifically assess premedication before neonatal tracheal intubation in the DR. Some items are not documented such as the reason for intubation, the mode of ventilation before tracheal intubation, drugs’ administration routes and dosage, pain scores, intubation conditions, experience of the operator, number of attempts, success rate of first attempt and the existence of a specific protocol for premedication in the DR. We did not explain why such differences for the use of premedication between French DRs were observed, although some factors were previously identified, such as operator’s experience [8], the lack of national guidelines and local protocols [11, 26], no vascular access insertion in the DR [25, 26] or a low compliance to the protocol when available [9, 11]. Whether premedication use decreases the number of attempts in the DR is important in view of the recently reported association between number of intubation attempts and IVH [6]. In the NICU, some studies found that premedication use decreased the number of attempts

before successful intubation [46, 47], sometimes independently of the operator's experience [48]. Future studies on premedication before DR intubation should assess these aspects.

The strength of this study is its large, exhaustive, population-based design reflecting daily practice in French level-3 centers. Although prospective trials are essential to guide practice, such observational studies also provide valuable information on bedside practices and can inform on the implementation's chances of randomized trials' results in daily care. Our results suggest that the use of analgesedation before DR intubation is tied by the local policies and willpower of each center rather than their intrinsic factors. Clinical data on the safety and efficacy of available drugs for premedication in the DR are currently too scarce to edit recommendations. However, alleviation of pain and stress during the neonatal period should remain an essential clinical goal, even in the first minutes of life. This study reinforces the existing clinical equipoise regarding premedication use before neonatal intubation in the DR and shows that neonatal mortality and major morbidities are not increased by premedication, which justifies future clinical trials.

Supporting information

S1 File. Maternity Questionnaire—Original French version. Data that had to be fulfilled with the maternal files and obstetrical team. (DOCX)

S2 File. Annotated maternal interview. Item completed during a face to face interview with the mother to complete socio-economic data and pregnancy-birth informations. (DOCX)

S3 File. Neonatal Questionnaire—English version. Data that had to be fulfilled with the neonates' files and the neonatal team. (DOC)

S4 File. Neonatal Questionnaire—Original French version. Data that had to be fulfilled with the neonates' files and the neonatal team. (DOCX)

S1 Dataset. Dataset of all the variables used for this study (SAV)

Acknowledgments

The authors thank the EPIPAGE 2 study group for the data provision, analysis strategy and counselling. The authors thank Laetitia Martin-Marchand for her help with statistical analysis.

Author Contributions

Conceptualization: Pierre-Yves Ancel, Alain Beuchée, Pierre Tourneux, Valérie Benhammou.

Data curation: Valérie Benhammou.

Formal analysis: Elizabeth Walter-Nicolet, Emilie Courtois, Ricardo Carbajal, Xavier Durrmeyer.

Funding acquisition: Pierre-Yves Ancel, Valérie Benhammou.

Methodology: Pierre-Yves Ancel, Valérie Benhammou.

Project administration: Pierre-Yves Ancel, Valérie Benhammou.

Supervision: Pierre-Yves Ancel, Valérie Benhammou, Ricardo Carbajal, Xavier Durrmeyer.

Validation: Pierre-Yves Ancel.

Writing – original draft: Elizabeth Walter-Nicolet.

Writing – review & editing: Emilie Courtois, Christophe Milesi, Alain Beuche´e, Pierre Tourneux, Ricardo Carbajal, Xavier Durrmeyer.

References

1. Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr.* 1984; 105(2):303–9. PMID: 6747766.
2. Friesen RH, Honda AT, Thieme RE. Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates during tracheal intubation. *Anesth Analg.* 1987; 66(9):874–8. PMID: 3619094.
3. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Committee on Fetus and Newborn Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics.* 2010; 125(3):608–15. Epub 2010/02/24. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2863> PMID: 20176672.
4. Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, Walsh WF, Markham MH, Whitney GM, et al. Endotracheal Intubation in Neonates: A Prospective Study of Adverse Safety Events in 162 Infants. *J Pediatr.* 2016; 168:62–6 e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.077> PMID: 26541424.
5. Foglia EE, Ades A, Sawyer T, Glass KM, Singh N, Jung P, et al. Neonatal Intubation Practice and Outcomes: An International Registry Study. *Pediatrics.* 2019; 143(1). <https://doi.org/10.1542/peds.20180902> PMID: 30538147 conflicts of interest to disclose.
6. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, Finer N, Proudfoot JA, Boutin MA, et al. Intubation Attempts Increase the Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants-A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr.* 2016; 177:108–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.051> PMID: 27470688.

7. Porter FL, Wolf CM, Gold J, Lotsoff D, Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*. 1997; 100(4):626–32. Epub 1997/10/02. PMID: 9310516.
8. Muniraman HK, Yaari J, Hand I. Premedication Use Before Nonemergent Intubation in the Newborn Infant. *Am J Perinatol*. 2015; 32(9):821–4. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1543987> PMID: 25607227.
9. Durrmeyer X, Daoud P, Decobert F, Boileau P, Renolleau S, Zana-Taieb E, et al. Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the epidemiology of procedural pain in neonates study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(4):e169–75. Epub 2013/02/27. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182720616> PMID: 23439457.
10. Leone TA, Rich W, Finer NN. Neonatal intubation: success of pediatric trainees. *J Pediatr*. 2005; 146(5):638–41. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.029> PMID: 15870667.
11. Walter-Nicolet E, Zanichelli C, Coquery S, Cimerman P. [Implementation of a specific premedication protocol for tracheal intubation in the delivery room. Practice in two level-III hospitals]. *Arch Pediatr*. 2014; 21(9):961–7. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.02.006> PMID: 24726672.
12. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatr*. 2013; 102(12):e534–8. Epub 2013/09/11. <https://doi.org/10.1111/apa.12413> PMID: 24015945.
13. Baleine J, Milesi C, Mesnage R, Rideau Batista Novais A, Combes C, Durand S, et al. Intubation in the delivery room: experience with nasal midazolam. *Early Hum Dev*. 2014; 90(1):39–43. Epub 2013/12/18. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.10.007> PMID: 24331827.
14. Milesi C, Baleine J, Mura T, Benito-Castro F, Ferragu F, Thiriez G, et al. Nasal midazolam vs ketamine for neonatal intubation in the delivery room: a randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 103(3):F221–F6. Epub 2017/08/19. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312808> PMID: 28818854.
15. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(3):230–8. PMID: 25621457.

16. Ancel PY, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatrics*. 2014; 14:97. Epub 2014/04/11. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-97> PMID: 24716860.
17. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010; 125(2):e214–24. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0913> PMID: 20100760.
18. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009; 8(1):110–24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1) PMID: 19081519.
19. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187(1):1–7. PMID: 413500.
20. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):991–9. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.7.991> PMID: 16009843.
21. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7):1723–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060> PMID: 11401896.
22. Guedj R, Danan C, Daoud P, Zupan V, Renolleau S, Zana E, et al. Does neonatal pain management in intensive care units differ between night and day? An observational study. *BMJ open*. 2014; 4(2): e004086. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004086> PMID: 24556241
23. Liang KY Z S. Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models. *Biometrika*. 1986; 73:13– 22.
24. Simon L, Trifa M, Mokhtari M, Hamza J, Treluyer JM. Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Med*. 2004; 32(2):565–8. Epub 2004/02/06. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000108883.58081.E3> PMID: 14758180.
25. Walter-Nicolet E, Flamant C, Negrea M, Parat S, Hubert P, Mitanchez D. [Premedication before tracheal intubation in French neonatal intensive care units and delivery rooms]. *Arch Pediatr*. 2007; 14 (2):144–9. Epub 2006/12/19. PMID: 17175145.
26. Bissuel M, Deguines C, Tourneux P. [A national survey on pain management before tracheal intubation in neonates in French type III maternity units]. *Arch Pediatr*. 2013;

- 20(2):123–9. Epub 2012/12/19. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.11.004> PMID: 23245868.
27. Carbajal R, Eble B, Anand KJ. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Semin Perinatol.* 2007; 31(5):309–17.
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.006> PMID: 17905186.
28. Attardi DM, Paul DA, Tuttle DJ, Greenspan JS. Premedication for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83(2):F161. Epub 2000/09/30.
<https://doi.org/10.1136/fn.83.2.F160c> PMID: 11012274.
29. van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD. Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate.* 2006; 90(3):197–202. Epub 2006/05/24.
<https://doi.org/10.1159/000093489> PMID: 16717443.
30. van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS. Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther.* 1992; 19(4):191–5. PMID: 1364197.
31. Ng E T A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;Jan 31; 1(CD002052).
32. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol.* 2007; 31(5):303–8. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.005> PMID: 17905185.
33. Dong C, Anand KJ. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett.* 2013; 220(1):53–60. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.03.030> PMID: 23566897.
34. Milesi C, Cambonie G, Jacquot A, Barbotte E, Mesnage R, Masson F, et al. Validation of a neonatal pain scale adapted to the new practices in caring for preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95(4):F263–6.
<https://doi.org/10.1136/adc.2008.144758> PMID: 19221401.
35. Bhutada A, Sahni R, Rastogi S, Wung JT. Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82(1):F34–7.
<https://doi.org/10.1136/fn.82.1.F34> PMID: 10634839.
36. Millar C, Bissonnette B. Awake intubation increases intracranial pressure without affecting cerebral blood flow velocity in infants. *Can J Anaesth.* 1994; 41(4):281–7.
<https://doi.org/10.1007/BF03009904> PMID: 8004731.

37. Norman E, Wikstrom S, Hellstrom-Westas L, Turpeinen U, Hamalainen E, Fellman V. Rapid Sequence Induction is Superior to Morphine for Intubation of Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2011; 159(6):893–9.e1. Epub 2011/07/30. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.003> PMID: 21798556.
38. Barrington K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3):159–71. PMID: 22379381.
39. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropinesufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatrics*. 2014; 14(1):120. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-120> PMID: 24886350
40. Papoff P, Mancuso M, Caresta E, Moretti C. Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. *Pediatrics*. 2008; 121(2):448; author reply -9. Epub 2008/02/05. <https://doi.org/10.1542/peds.20073132> PMID: 18245439.
41. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth*. 2010; 20(7):605–11. Epub 2010/07/21. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03330.x> PMID: 20642659.
42. Mancuso A, De Vivo A, Giacobbe A, Priola V, Maggio Savasta L, Guzzo M, et al. General versus spinal anaesthesia for elective caesarean sections: effects on neonatal short-term outcome. A prospective randomised study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(10):1114–8. <https://doi.org/10.3109/14767050903572158> PMID: 20088721.
43. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Lupton AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010; 362(21):1970–9. Epub 2010/05/18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911783> PMID: 20472939.
44. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics*. 2005; 115(6):1660–5. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2493> PMID: 15930230.
45. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm

infants—2010 update. *Neonatology*. 2010; 97(4):402–17.

<https://doi.org/10.1159/000297773> PMID: 20551710.

46. Roberts KD, Leone TA, Edwards WH, Rich WD, Finer NN. Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium. *Pediatrics*. 2006; 118(4):1583–91.
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0590> PMID: 17015550.
47. Oei J, Hari R, Butha T, Lui K. Facilitation of neonatal nasotracheal intubation with premedication: a randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38(2):146–50. Epub 2002/05/29. PMID: 12030995.
48. Le CN, Garey DM, Leone TA, Goodmar JK, Rich W, Finer NN. Impact of premedication on neonatal intubations by pediatric and neonatal trainees. *J Perinatol*. 2014; 34(6):458–60.
<https://doi.org/10.1038/jp.2014.32> PMID: 24577435.

Pratiques de prémédication pour l'intubation trachéale – Résultats de la cohorte prospective EIPPAIN-2 et comparaison à EIPPAIN-1

Les objectifs de cette étude étaient de décrire les pratiques en 2011 par l'analyse des données sur l'intubation trachéale de l'étude EIPPAIN-2, de les comparer à celles d'EIPPAIN-1 et de vérifier leur adéquation avec les recommandations américaines de 2010 (Kumar et al., 2010).

Nos hypothèses étaient que le taux de sédo-analgésique spécifique serait supérieur à celui de 2005 et que les médicaments utilisés seraient plus en adéquation avec les recommandations.

Sur les 121 intubations, 57 (47%) étaient réalisées avec une prémédication spécifique.

Trois facteurs étaient associés à la réalisation d'une sédo-analgésie spécifique : une intubation non urgente, l'absence de sédo-analgésie continue lors de l'intubation et la présence d'un protocole dédié. Aucun effet centre n'était montré. Le taux de sédo-analgésie spécifique était moindre qu'en 2005 (57%) mais le nombre d'enfants recevant une perfusion continue de sédatif et/ou d'antalgique au moment du geste était plus important. Les médicaments utilisés étaient plus en adéquation avec les recommandations.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue *Pediatric and Neonatal Pain* en 2021 (E. Walter-Nicolet et al., 2021).

ORIGINAL RESEARCH

Premedication practices for neonatal tracheal intubation: Results from the EIPPAIN-2 prospective cohort study and comparison with EIPPAIN-1

Elizabeth Walter- Nicolet^{1,2}  | Laetitia Marchand- Martin² | Isabelle Guellec^{2,3,4} | Valérie Biran^{5,6} | Mostafa Muktari^{7,8} | Elodie Zana- Taieb⁹ | Jean- François Magny¹⁰ | Luc Desfrère¹¹ | Paul Waszak¹² | Pascal Boileau^{13,14} | Gilles Chauvin¹⁵ | Laure de Saint Blanquat¹⁶ | Suzanne Borrhomé¹⁷ | Stéphanie Droutman¹⁸ | Mona Merhi¹⁹ | Véronique Zupan²⁰ | Leila Karoui²¹ | Patricia Cimerman²² | Ricardo Carbajal^{2,4,23} | Xavier Durrmeyer^{2,24,25} 

¹Medicine and Neonatal Intensive Care Unit, Saint Joseph Hospital, Paris, France, ²INSERM, U1153, Epidemiology and Statistics, Sorbonne Paris Cité Research Center, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Team, Paris, France, ³Paediatric and Neonatal Intensive Care Unit, Trousseau Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France, ⁴Medicine, Sorbonne University, Paris, France, ⁵Neonatal Intensive Care Unit, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, CHU Robert Debré, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, ⁶Inserm U1141, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, ⁷Pediatric and Neonatal Intensive Care Unit, Bicêtre Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France, ⁸Espace Ethique/Ile-de-France - Saint- Louis Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France, ⁹Port- Royal Maternity, Neonatal Intensive Care Unit, Cochin- Port Royal Hospital, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, Paris, France, ¹⁰Neonatal Intensive Care Unit, Necker- Enfants Maladies Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France, ¹¹Neonatal Intensive Care Unit, Louis Mourier Hospital, Assistance Publique –Hôpitaux de Paris, Paris, France. ²

² This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made. © 2021 The Authors. *Paediatric and Neonatal Pain* published by John Wiley & Sons Ltd.

Abstract

To describe the frequency and nature of premedication practices for neonatal tracheal intubation (TI) in 2011; to identify independent risk factors for the absence of premedication; to compare data with those from 2005 and to confront observed practices with current recommendations. Data concerning TI performed in neonates during the first 14 days of their admission to participating neonatal/pediatric intensive care units were prospectively collected at the bedside. This study was part of the Epidemiology of Procedural Pain in Neonates study (EPIPAIN-2) conducted in 16 tertiary care units in the region of Paris, France, in 2011. Multivariate analysis was used to identify factors associated with premedication use and multilevel analysis to identify center effect. Results were compared with those of the EPIPAIN-1 study, conducted in 2005 with a similar design, and to a current guidance for the clinician for this procedure. One hundred and twenty- one intubations carried out in 121 patients were analyzed. The specific premedication rate was 47% and drugs used included mainly propofol (26%), sufentanil (24%), and ketamine (12%). Three factors were associated with the use of a specific premedication: nonemergent TI (Odds ratio (OR) [95% CI]: 5.3 [1.49- 20.80]), existence of a specific written protocol in the ward (OR [95% CI]:4.80 [2.12- 11.57]), and the absence of a nonspecific concurrent analgesia infusion before TI (OR [95% CI]: 3.41 [1.46- 8.45]). No center effect was observed. The specific premedication rate was lower than the 56% rate observed in 2005. The drugs used were more homogenous and consistent with the current recommendations than in 2005, especially in centers with a specific written protocol. Premedication use prior to neonatal TI was low, even for nonemergent procedures. Scientific consensus, implementation of international or national recommendations, and local written protocols are urgently needed to improve premedication practices for neonatal intubation.

KEYWORDS

Evidence- based practice, neonate, pain, premedication, tracheal intubation

1 | INTRODUCTION

Tracheal intubation (TI) is an essential but potentially hazardous procedure for neonates in life-threatening situations. This painful and stressful invasive procedure is often associated with immediate adverse effects such as laryngospasm, hemodynamic changes, and increased risk of intracranial hemorrhage.¹⁻⁴ A specific premedication, defined by the use of analgesic and/or sedative drug(s) regardless of the use of a vagolytic agent, can blunt the patient's physiologic responses to TI and has been recommended for nonemergent neonatal TI since 2001, with an update in 2010 by the American Academy of Pediatrics (AAP).⁵⁻⁷ Despite this guidance for the clinicians, the staff awareness of pain and its consequences in the neonatal period, and the publication in the last years of several studies on the possible drug combinations to use for this procedure, many neonatal and pediatric intensive care units (NICU/PICU) or individuals caregivers have not incorporated routine use of neonatal premedication into their practices.⁸⁻¹⁰ In 2005, a large regional French longitudinal study (Epidemiology of Procedural Pain in Neonates (EPIPAIN-1)) was conducted in 13 tertiary care centers in the region of Paris to collect epidemiological data on neonatal pain.¹¹ More than 60 000 painful or stressful procedures were collected in 430 neonates during the 2 months of study period with a total of 101 TI in 91 patients. The specific premedication rate was 56% and included mostly opioids (67%) and midazolam (53%).¹² In univariate analysis, infants without a specific premedication compared with others were younger at the time of intubation (median age: 0.7 vs 2.0 days), displayed significantly more frequent spontaneous breathing at the time of intubation (31% vs 12%), and a higher percentage of analgesia for all other painful procedures (median values: 16% vs 6%).¹² In multivariate analysis, no patient or center-related independent risk factor for the absence of premedication was identified in this study.¹² In 2011, the EPIPAIN-2 study took place in the same 13 centers plus three additional centers in the Paris region. The aim of our study was to analyze the practices of premedication before TI in intensive care units (ICU) in 2011 and to compare them with the results from 2005.

2 | OBJECTIVES AND HYPOTHESIS

The objectives of the study were as follows:

- To describe the frequency and the nature of premedication used prior to neonatal TI in NICUs and PICUs;
- To describe the centers' characteristics and practices;
- To identify risk factors for the absence of premedication;

- To confront the observed practices with the current recommendations⁷ and compare them with the practices in 2005 (EIPPAIN-1).¹²

Our hypotheses were that:

- The premedication rate had increased since 2005 and would be over 60%, and the drugs used would be more consistent with the current recommendations.^{7,9,10}
- The premedication rate would be lower for the most premature neonates and for the youngest babies (in hours of life),^{13,14} in case of emergent TI^{7,10} and during the night.¹⁵
- Some centers would promote more than others a specific premedication.

3 | PATIENTS AND METHODS

3.1 | Study design

From the EIPPAIN (Epidemiology of Procedural Pain in Neonates) 2 study (Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT01346813), we extracted all intubations performed in participating NICUs/PICUs. The EIPPAIN-2 study was a prospective observational study that collected data at bedside on all painful and stressful procedures performed in neonates as well as pain management (pharmacological and nonpharmacological) for these procedures. It was conducted in all 16 tertiary care centers including 13 neonatal intensive care units (NICUs) and three pediatric intensive care units (PICUs) in the biggest region of France, the Paris Region (Ile de France). The three participating PICUs had a NICU area; medical and nursing staff was rotating personnel common to NICU and PICU areas. The inclusion period in each unit lasted six weeks, from June 2, 2011 to July 12, 2011. Included neonates were followed from their admission to the 14th day of their ICU stay, discharge, or death, whichever occurred first. Only newly admitted neonates were included; those already hospitalized at the start of the study were not included. The study included all preterm neonates younger than 45 postconceptional weeks and term neonates younger than 28 days on the day of ICU admission. Providers were aware of the ongoing study and its objectives. In each unit, medical and nurse coordinators were designated and were shown how to complete the study forms. All participating units had their own protocols. No instructions or interventions were given to modify the standard of care for pain management in neonates.

Practices for TI were specifically assessed in the EIPPAIN-2 study. The present study focused on neonates who had at least one TI during their first 14 days of hospitalization, whatever the reason. TI performed outside the ICU (in the delivery room or by medical transport team for outborn neonates) were not included. In case of several TI for the same infant, data for the first

IT only were analyzed. The emergency degree of the procedure was assessed by the operator who performed the tracheal intubation using the following definitions: emergent TI (to be performed within 10 minutes after the decision), semi- emergent TI (to be performed between 10 and 30 minutes after the decision), and nonemergent TI (can be performed more than 30 minutes after the decision).

We conducted a retrospective analysis of the prospectively collected data to describe the frequency and type of premedication used prior to TI and the centers' characteristics and practices, to compare the premedication practices to current recommendations in 2011, and to identify factors associated with the absence of premedication. We then compared the practices between 2005 and 2011 to assess the evolution in a 6 years period.

3.2 | Studied variables

- Clinical variables: age, sex, gestational age (GA) at birth, birth weight, Clinical Risk Index for Babies (CRIB) score,¹⁶ Apgar score, main indication for TI, respiratory mode at time of TI, in- or outborn status, previous TI before admission in ICU, availability of an IV access at time of TI.
- Intubation data:
 - Total number of intubations.
 - Postnatal age (hours) at first intubation in the ward.
 - Description of each intubation: main operator, number of attempts, emergency degree, time of the day. We divided 24 hours in 2 periods: “day” (7:00- 18:59) and “night” (19:00- 6:59). These timings were chosen because in France, most of the day and night nurse shifts start at 7:00 and 19:00, respectively.
- Drugs used:
 - *Specific premedication* was defined by the use of an anesthetic and/or a short acting analgesic through IV or intranasal routes. The use of atropine, alone or in association, was not assessed in this study as it acts only as a vagolytic. Oral or intra- rectal routes were not considered as specific analgesia because the onset delay related to these routes was considered too long.Two groups were defined: the group of intubations performed with a specific premedication (Premed group) and the group of intubations performed without any specific premedication (No premed group).

- *Nonspecific concurrent sedation- analgesia*: if a patient was receiving continuous IV sedation or analgesia at the time of TI without loading dose, bolus or additional treatment immediately prior to the procedure, that was not considered as a specific premedication. The reasons, exact start time, and thus delay before IT of concurrent sedation- analgesia were not collected. For some patients, this treatment could have been started just before TI, in order to provide continuous sedation or analgesia for the subsequent invasive ventilation period.
 - Nonpharmacological treatment use such as sweet-solutions, pacifier, facilitating tucking, parental presence, or other comfort measures was not considered as a specific premedication.
- Centers' characteristics: ICU type (NICU or PICU), university hospital or not and existence of a specific written protocol for TI.
 - Comparison to EIPPAIN-1 study: main clinical data (age, sex, GA, birth weight, CRIB score, respiratory mode at time of TI, availability of an IV access at time of procedure), intubation's data except emergency degree of the procedure which was not collected for EIPPAIN-1, and centers' characteristics were compared for the two studies. The drugs used in EIPPAIN-2 were collected and classified as for EIPPAIN-1 in order to compare practices. For both studies, we used the following guidance as reference.

3.3 | Guidance used as reference

The AAP guidance for the clinicians was the reference to classify premedication regimen as “preferred,” “acceptable,” “not recommended,” or “not described” in the EIPPAIN-1 study.^{11,12} Although this guidance applies only to nonemergent intubation and both studies included all intubations, we considered that most intubations carried out with a specific premedication (Premed group) were semi-emergent or nonemergent intubations. This guidance was published after EIPPAIN-1 but before EIPPAIN-2 study, which allowed us to compare the two periods and to analyze the change and the adequacy to this guidance. It includes several drugs, except ketamine and sufentanil, and was the first to classify premedication regimens.

3.4 | Statistical analysis

Chi-squared or Fisher's exact tests were used to compare categorical variables and distribution of premedication among centers. For continuous variables, data were analyzed with *t* tests for normally distributed variables and Wilcoxon tests for nonnormally distributed variables. The infants and centers characteristics of the Premed and No premed groups were compared in univariate analysis. A *P* value < 0.05 was considered significant. Multivariate analysis to identify factors associated with the absence of premedication was performed by creating a binary logistic regression model including variables clinically relevant and variables identified with a *P* value < 0.20 from univariate analysis. Considering that infants' management in each center could be influenced by local policies, a multilevel model with center as random effect and the variables included in the logistic regression as a fixed effect was created. All analyses were performed with R software, version 3.6.1.

3.5 | Ethics

The local committee for the protection of human subjects reviewed the study protocol. Because this was an observational study with no changes in the standard of care, the human subjects committee established that further approvals or parental consent were not required according to French law. The computerized data collection was approved by the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

4 | RESULTS

Among the 589 patients included in the EIPPAIN-2 study, a total of 134 intubations were performed in 121 patients (11 patients were intubated twice and one patient three times) (Figure 1). One hundred patients (82.6%) were admitted to NICUs and 21 (17.4%) to PICUs. Mean (SD) GA at birth was 32.2 (4.6) weeks, and 73 (60%) of neonates were born before 33 weeks GA. Mean (SD) birth weight was 1783 (919) g. Median [25th- 75th] 5- minute Apgar score and median [25th- 75th] CRIB score were 9 [8- 10] and 1 [0- 3], respectively. Before their admission in ICU, 41 (34%) patients had already been intubated once (33 (80%) in the delivery room). Fifty- one patients were still hospitalized after 14 days. Patients' characteristics and intubations data in the Premed and No premed groups are presented in Table 1.

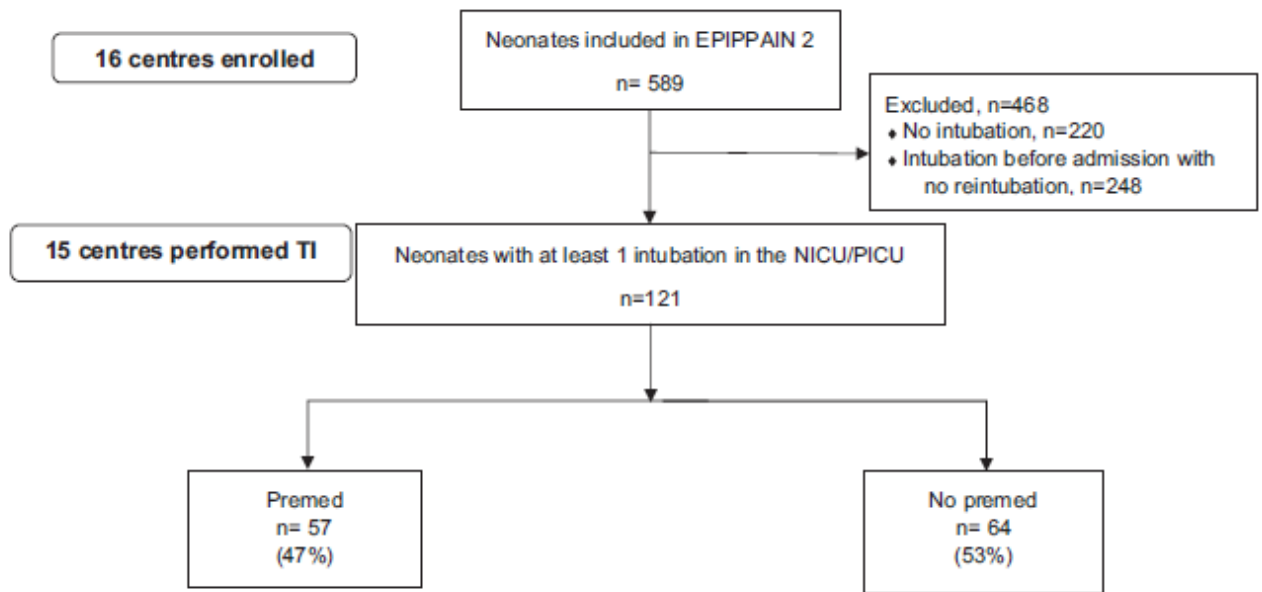


FIGURE 1 Population flow chart.
Abbreviations: EPIPAIN, Epidemiology of
Procedural Pain in Neonates; NICU/PICU,
Neonatal Intensive Care Unit/Pediatric
Intensive Care Unit; Premed/No premed:
Premedication/No premedication groups;
TI, Tracheal Intubation

4.1 | Specific analgesia for the procedure

Of the 121 intubations, 57 (47.1%) were performed with a specific premedication. We found 15 different premedication regimens, including mainly propofol and sufentanil, alone or in combination (Table 2). The drugs used were different according to the existence of a specific written protocol or not (Figure 2). The doses used were not collected in this study.

4.2 | Nonspecific analgesia

Of the 121 intubations, 91 (75.2%) were performed with a form of pharmacological sedation and/or analgesia. Thus, a quarter of the neonates in this study underwent this painful procedure without any form of analgesia. Before intubation, 53 (43.8%) patients were already receiving an analgesic or a sedative infusion. Among them, 19 (35.8%) received a specific premedication before the procedure. Ten on 19 (52%) and 31/85 (36%) neonates on spontaneous ventilation or under noninvasive ventilation, respectively, were receiving a continuous analgesic and/or a sedative at time of the procedure. Respectively, 4 and 11 of them also received a specific premedication for TI, with a bolus of an ongoing drug or with a different drug. The mode of ventilation before the procedure, type of continuous analgesia/sedation, and premedications are shown in Table 3.

TABLE 1 Patients' and intubations' characteristics in the Premed and No premed groups

	No premed n = 64	Premed n = 57	P value
Mean GA at birth, weeks (SD)	32.03 (4.56)	32.37 (4.63)	0.68
GA categories, n (%)			
<33 GW	40 (62.5)	33 (57.9)	0.74
≥33 GW	24 (37.5)	24 (42.0)	
Male sex, n (%)	31 (48.4)	32 (56.1)	0.50
Mean weight at birth, g (SD)	1771 (971)	1797 (866)	0.87
Mean CRIB score (SD)	2.3 (2.7)	2.1 (2.4)	0.58
ICU type: NICU, n (%)	56 (86.1)	44 (78.5)	0.39
Outborn status, n (%)	21 (32.8)	17 (29.8)	0.87
Still at hospital at D14, n (%)	25 (39.1)	26 (45.6)	0.58
Respiratory mode before TI, n (%)			
Tracheal ventilation	11 (17.2)	6 (10.5)	0.61
Noninvasive ventilation	43 (67.2)	42 (73.7)	
Spontaneous ventilation	10 (15.6)	9 (15.8)	
Main reason for TI, n (%)			
Respiratory distress	37 (57.8)	33 (57.9)	0.88
Apnea	14 (21.9)	13 (22.8)	
Endotracheal tube replacement	6 (9.3)	4 (7.0)	
Others	7 (11)	7 (12.3)	
Available intravenous access, n (%)	56/59* (94.9)	57 (100)	0.25

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	No premed n = 64	Premed n = 57	P value
Procedure performed during daytime [7:00-18:59], n (%)	30 (46.9)	31 (53.4)	0.52
Median postnatal age at TI, h [25th-75th]	24.15 [3.1-105.3]	31 [6.02-170]	0.12
Postnatal age categories at TI, n (%)			
≤H24	31 (48.4)	26 (45.6)	0.89
>H24	33 (51.6)	31 (54.4)	
Emergency degree of the procedure, n (%)			
Emergent TI	25 (39.1)	13 (22.8)	0.095
Semi-Emergent TI	32 (50.0)	32 (56.1)	
Nonemergent TI	7 (10.9)	12 (21.1)	
Emergency degree of the procedure, n (%)			
Emergent TI	25 (39.1)	13 (22.8)	0.054
Nonurgent TI (semi-emergent, nonemergent)	39 (60.9)	44 (77.2)	
Median number of attempts, n [25th-75th]	1 [1-2]	1 [1-2]	0.70
Number of attempts, n (%)			
1	45 (70.3)	37 (64.9)	0.42
2	7 (10.9)	11 (19.3)	
>2	12 (18.8)	9 (15.8)	
Continuous sedation-analgesia, n (%)	34 (53.1)	19 (33.3)	0.045
Specific written protocol for TI, n (%)	20 (31.2)	36 (63.2)	0.001

Abbreviations: CRIB, Clinical Risk Index for Babies; D14: 14th day; g, grams; GA, gestational age; GW, gestational weeks; h, hours; ICU, intensive care unit; NICU, neonatal intensive care unit; TI, tracheal intubation.

*Data were available for n = 59 patients in the No premed group.

TABLE 2 Specific drugs used before tracheal intubation

Drugs used	n (%)
Propofol	15 (26.3)
Sufentanil	14 (24.5)
IV ketamine	7 (12.3)
Fentanyl	4 (7.0)
Morphine	5 (8.8)
IV midazolam	3 (5.3)
Nalbuphine	1 (1.7)
Nasal midazolam	1 (1.7)
IV ketamine + propofol	1 (1.7)
Propofol + muscle relaxant	1 (1.7)
Propofol + fentanyl	1 (1.7)
Fentanyl + IV midazolam	1 (1.7)
Sufentanil + muscle relaxant	1 (1.7)
Morphine + sufentanil	1 (1.7)
IV nalbuphine + nasal midazolam	1 (1.7)
Total	57

Abbreviation: IV, intravenous.

4.3 | Nonpharmacological analgesia

Comfort measures were applied in 22 cases. In 10 cases, there were associated with a specific analgesia (Premed group) (9 swaddling, 1 swaddling associated with sweet solution and pacifier). In 12 cases (11 swaddling and one sweet solution without pacifier), these measures were the only “analgesic” procedures (No Premed group).

4.4 | Parental presence

A parent was present in 4 of these 121 intubations (2 in each group).

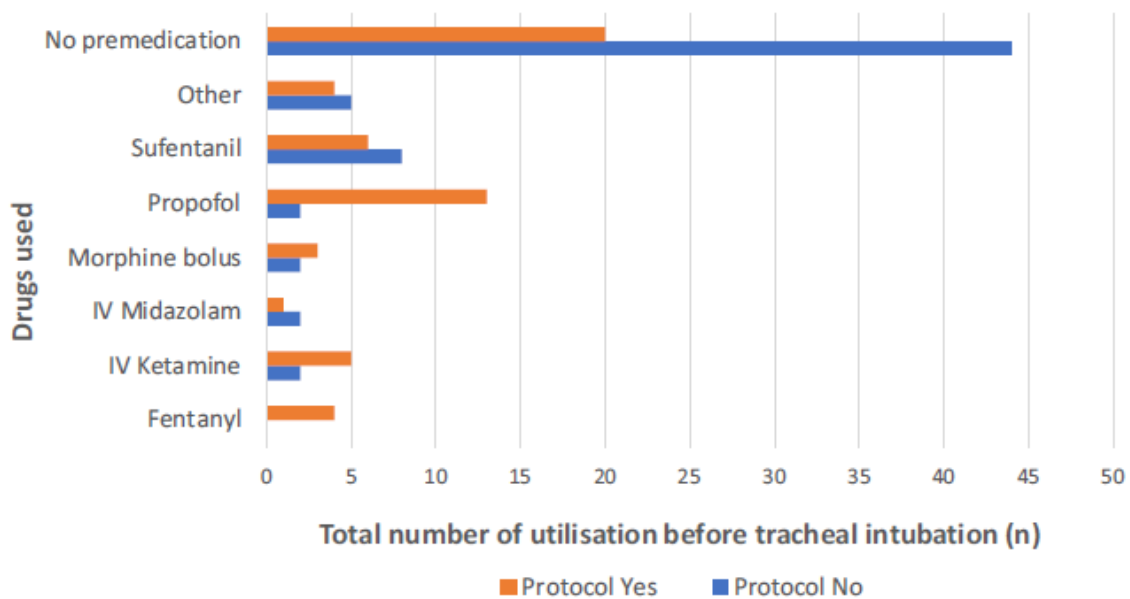


FIGURE 2 Drugs used according to the existence of a specific written protocol for premedication

4.5 | Characteristics of the procedure

During the study period, intubations were equally performed during day or night- time. Eighty- three out of 121 (68.6%) TI were considered nonemergent or semi- emergent and were performed mainly for a respiratory cause (including surfactant therapy), as 86% of patients were on spontaneous ventilation or noninvasive ventilation before the procedure (Table 1). Ten replacement of endotracheal tube were done, and only one of them was considered as emergent TI. The procedure was most often successful after one attempt, but 2 or more attempts were necessary in one out of three cases (Table 1). The main operator was always a medical doctor, assisted by a nurse. The medical degree (junior or senior doctor) was not specified. In the univariate analysis, a trend for a less frequent use of a specific premedication was observed in case of emergent TI ($P = 0.054$), but there were no differences between groups (Premed/No premed) for the number of attempts (Table 1).

4.6 | Intravenous access

An intravenous access (umbilical catheter, percutaneous catheter, or peripheral catheter) was available for 113/116 (97.4%, five patients with missing data) neonates.

4.7 | Centers

Most of the patients were managed in a NICU (13/16 centers). The 121 TI were performed in 15 centers. Among them, 10 were university hospitals. A specific written premedication protocol was available in 7 (46.7%) centers, including five university hospitals. Premedication rates were low in each center as the highest rate was 45.8% and the lowest was 12.5%. The overall rates of premedication did not seem different among all centers ($P = 0.77$) (Figure 3) despite a probable variety of practices, or between university or nonuniversity hospitals ($P = 0.13$) but they were significantly different.

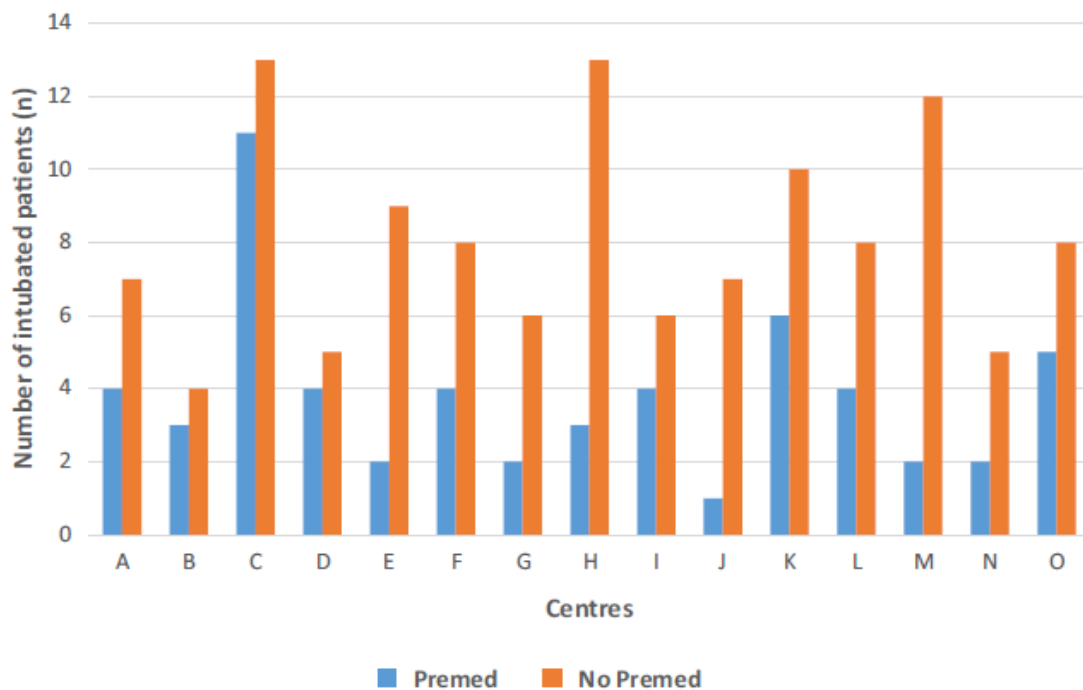


TABLE 3 mode of ventilation prior to tracheal intubation, type of continuous sedation-analgesia and associated premedication

Spontaneous ventilation (n = 19)		Noninvasive ventilation (n = 85)		Tracheal ventilation (n = 17)	
Continuous sedation-analgesia (n = 10)	Premedication	Continuous sedation-analgesia (n = 31)	Premedication	Continuous sedation-analgesia (n = 12)	Premedication
Sufentanil/Midazolam (n = 4)	Propofol (n = 1) Midazolam (n = 1) None (n = 2)	Sufentanil/Midazolam (n = 3)	None (n = 3)	Sufentanil/Midazolam (n = 1)	None
Sufentanil (n = 3)	Propofol (n = 1) None (n = 2)	Sufentanil (n = 11)	Propofol (n = 2) Fentanyl (n = 1) None (n = 8)	Sufentanil (n = 3)	Propofol (n = 1) None (n = 2)
Morphine/Midazolam (n = 1)	Propofol (n = 1)	Morphine/Midazolam (n = 8)	Morphine bolus (n = 2) IV ketamine (n = 2) None (n = 4)	Morphine/Midazolam (n = 1)	None
Morphine (n = 1)	None	Morphine (n = 3)	Morphine bolus (n = 1) Fentanyl (n = 1) None (n = 1)	Morphine (n = 4)	Sufentanil (n = 1) Morphine bolus (n = 1) None (n = 2)
Nalbuphine (n = 1)	None	Nalbuphine (n = 1)	Nalbuphine (n = 1)		
		Fentanyl (n = 1)	None		
		Midazolam (n = 2)	None (n = 2)	Midazolam (n = 1)	None
		Midazolam/Fentanyl (n = 1)	None	Midazolam/Fentanyl (n = 2)	Fentanyl/ Propofol (n = 1) None (n = 1)
		Sufentanil/Propofol (n = 1)	Propofol (n = 1)		
No continuous sedation-analgesia (n = 9)	Kétamine/Propofol (n = 1) Morphine (n = 1) Sufentanil/muscle relaxant (n = 1) IN midazolam (n = 1) Nalbuphine/IN midazolam (n = 1) None (n = 4)	No continuous sedation-analgesia (n = 54)	Sufentanil (n = 12) Propofol (n = 7) IV ketamine (n = 5) IV midazolam (n = 2) Fentanyl (n = 2) Fentanyl/midazolam (n = 1) Morphine/Sufentanil (n = 1) Propofol/curare (n = 1) None (n = 43)	No continuous sedation-analgesia (n = 5)	Sufentanil (n = 1) Propofol (n = 1) None (n = 3)

Abbreviations: IN, Intra Nasal; IV, Intravenous.

Table 4. Multivariate analysis of neonatal factors associated with a premedication across centers that performed at least one premedication in the DR.

Variable	Crude OR [95% CI]	P value	Adjusted OR [95% CI]	P value
GA (weeks)				
<33 WG	Reference		Reference	
≥33 WG	1.001 [0.99-1.003]	0.60	1.59 [0.70-3.72]	0.27
Postnatal age at TI (hours)				
≤24 h	Reference		Reference	
>24 h	1.12 [0.55-2.30]	0.75	2.05 [0.88-5.02]	0.10
Emergency degree of the procedure				
Emergent TI	Reference		Reference	
Semi-Emergent TI	1.92 [0.84-4.50]	0.12	1.97 [0.79-5.08]	0.15
Nonemergent TI	3.30 [1.07-10.86]	0.04	5.30 [1.49-20.8]	0.012
Continuous sedation-analgesia				
Yes	Reference		Reference	
No	2.26 [1.09-4.80]	<0.001	3.41 [1.46-8.45]	0.006
Specific written protocol for TI				
No	Reference		Reference	
Yes	2.26 [1.09-4.80]	0.001	4.80 [2.12-11.57]	< 0.001

Abbreviations: GA, gestational age; GW, gestational weeks; h, hours; TI, tracheal intubation.

TABLE 5 Comparison of populations and premedication practices between EIPPAIN 1 and EIPPAIN 2

Characteristics	EIPPAIN 1		EIPPAIN 2	
Year	2005		2011	
Number of included patients	430		589	
Number of TI analysed	91		121	
	No premed n = 40 (44%)	Premed n = 51 (56%)	No premed n = 64 (53%)	Premed n = 57 (47%)
Mean GA at birth, weeks (SD)	32.7 (5)	32.3 (4.4)	32.0 (4.5)	32.37 (4.6)
Mean weight at birth, g (SD)	1927 (1013)	1795 (875)	1771 (971)	1797 (866)
Sex (Male, n (%))	21 (52 0.5)	21 (41.2)	31 (48.4)	32 (56.1)
Procedure performed during daytime [7:00-18:59], n (%)	19 (48)	34 (67)	30 (48)	31 (54)
Median postnatal age at intubation, days [25th-75th]	0.7 [0.5-4.9]	2.0 [0.2-13.1]	1.0 [0.13-4.4]	1.29 [0.25-7.1]
Median number of attempts, n [25th-75th]	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-1]
Number of attempts, n (%)				
1	29 (73)	34 (67)	45 (70)	37 (65)
2	6 (15)	12 (23)	7 (11)	11 (19)
>2	5 (12)	5 (10)	12 (19)	9 (16)
Continuous sedation/analgesia, n (%)	14 (35)	13 (25)	34 (53)	19 (33)
Available intravenous access, n (%)	34 (85)	51 (100)	56 (94.9)	57 (100)
Specific written protocol for TI, n (%)	7 (18)	10 (20)	20 (31)	36 (63)
ICU type (NICU/PICU)	26/14	35/16	55/9	45/12

Abbreviations: g, grams; GA, gestational age; ICU (NICU/PICU): intensive care unit (Neonatal/Pediatric); TI, tracheal intubation.

4.8 | Factors associated with premedication

After multivariate analysis, nonemergent TI (OR [95% CI]: 5.30 [1.49- 20.80]), the existence of a specific written protocol (OR [95% CI]: 4.80 [2.12- 11.57]), and the absence of a continuous sedation/ analgesia infusion before TI (OR [95% CI]: 3.41 [1.46- 8.45]) were significantly associated with a premedication before the procedure (Table 4). When considering the center with a multilevel analysis, we did not observe any center effect with similar odds ratio for the 3 previously identified risk factors: nonemergent TI (OR [95% CI]: 5.29 [1.36- 20.57]), existence of a specific written protocol (OR [95% CI]: 4.48 [1.69- 11.92]), and absence of continuous sedation/analgesia infusion before TI (OR [95% CI]: 3.64 [1.46- 9.06]).

4.9 | Comparison between EIPPAIN-1 and EIPPAIN-2

The population characteristics were similar between the two periods (Table 5 and Ref. 11). A specific premedication was carried out more often in 2005 than in 2011, although this difference was not statistically significant (56% vs 47%, respectively, $P = 0.19$), but a continuous sedation/analgesia was significantly more frequently infused at the time of TI in 2011 (27/91 (30%) vs 53/121 (44%), respectively, $P = 0.035$).¹² In both studies, the rate of TI with no form of sedation or analgesia was high: 29% (26/91) in 2005 and 25% (30/121) in 2011. No

independent factor was associated with a premedication use in the EIPPAIN-1 study.¹² At that time, the emergency degree of the procedure was not collected.

The drugs regimens used changed between the two periods (Figure 4). The use of midazolam, alone or in association, was predominant in the first study followed by fentanyl, sufentanil, and morphine, while in EIPPAIN-2, propofol, fentanyl, sufentanil, and ketamine were the most used drugs, with a different distribution according to the presence of a protocol or not (Figure 2 and Ref. 12).

As compared to EIPPAIN-1, more units had a written premedication protocol for TI in EIPPAIN-2 (4/12 (33%) vs 7/15(47%), respectively), but this was not statistically significant ($P = 0.92$). In 2005, a local written protocol was not associated with a higher premedication rate¹² whereas it was the case in 2011 (see above).

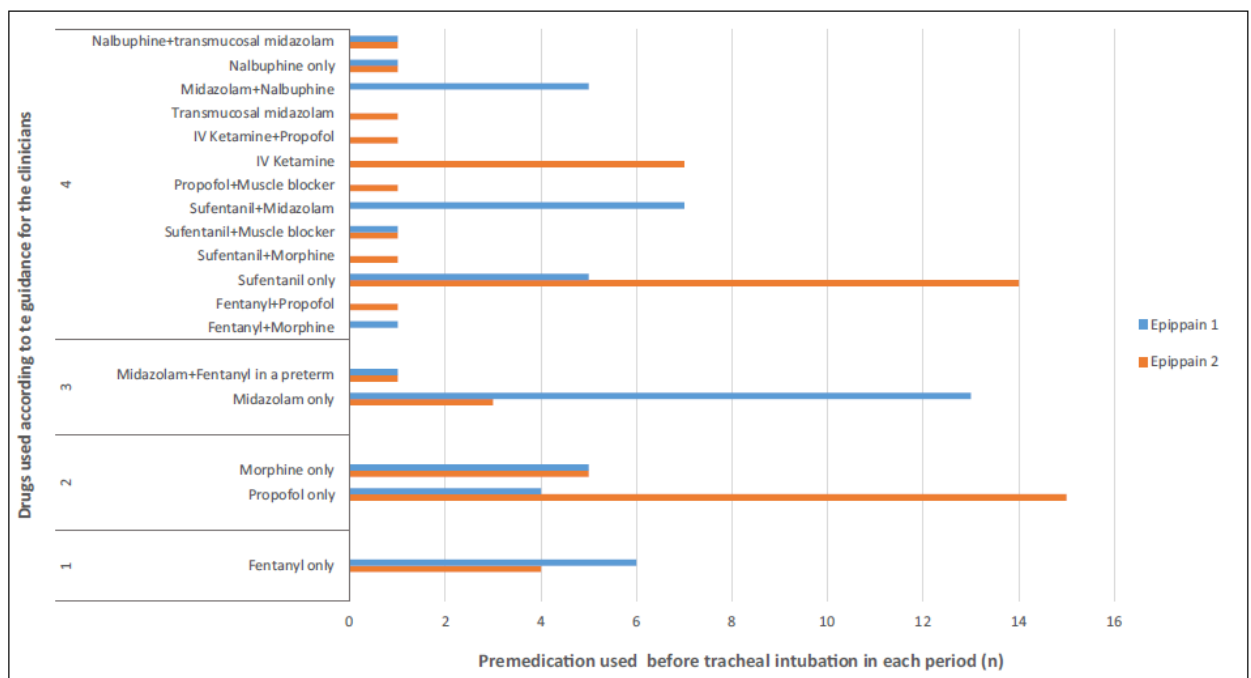


FIGURE 4 Classification of drugs used for premedication before neonatal TI in EIPPAIN 1 and EIPPAIN 2 according to the American Academy of Paediatrics guidance for the clinicians. Legend: 1, Preferred drug; 2, Acceptable drugs; 3, Not recommended drugs; 4, Not described drugs

5 | DISCUSSION

Despite the 20- year- old international consensus statement to use premedication before TI in neonates⁶ and unlike what we expected, our results indicate no improvement of specific premedication rates before neonatal TI in the participating ICUs. Instead specific premedication

rates decreased from 56% to 47% between 2005 and 2011.^{7,12} In this study, 25% of TI were still performed without any sedation or analgesia, even though the majority (70%) were non- or semi- urgent and an intravenous access was available for most patients (95% in the non-Premed group). There were no differences according to the patients' GA or postnatal age, nor the time shift of the day. Nonetheless, as compared to 2005, the drugs used in 2011 were more consistent with the AAPs guidance for the clinicians,⁷ especially in units with protocols which were more numerous in 2011 than in 2005. A specific protocol, a nonemergent TI, and the absence of continuous sedation- analgesia were the 3 independent factors associated with a higher specific premedication administration in this study, with no identified center effect.

These results are surprising and highlight the difficulties to standardize practices among centers and caregivers for premedication before TI in the neonate. As shown by several declarative or observational studies,¹⁷⁻²⁰ the premedication rates for this procedure vary and increase slowly according to the countries and as years go by.¹⁰

Three reasons may explain the difficulties to apply evidence- based medicine for this procedure, if nonurgent: the absence of a specific protocol, the difficulty to choose the most appropriate drug(s) for a given neonate, and the apparent uselessness and loss of time to apply a premedication for a trained practitioner. In our study, the presence of a protocol was an independent factor for the use of premedication before TI (OR [95% CI] = 4.80 [2.11- 11.57]). The implementation of a premedication algorithm or guideline, even more so if computerized, increases the premedication rate, improves the self- confidence of the practitioners with the medication regimens used, reduces the team stress, and standardizes the practices in a same unit.^{2,8,21,22} To help for the premedication fulfillment and to gain time for the preparation of the drugs, ready- to- use kits, as well anticipated prescriptions for the most at risk children could be done in each ICU.⁸ As TI is less performed nowadays thanks to noninvasive ventilation, training sessions and standard processes to prepare and administer premedication should be in place in each unit.^{8,23} Yet, in our study, even in the centers with a specific protocol, the premedication rates were low and did not exceed 45%. This underlines that implementation of a protocol alone may not lead to sustained quality improvement without routine monitoring and ongoing education to ensure effectiveness.²⁴

This low specific premedication rate could also be explained by an important use of a continuous sedation- analgesia which increased from 30% to 44% between 2005 and 2011.¹² This rate was high among infants not receiving invasive ventilation and higher than observed elsewhere in Europe.²⁵ We can speculate that, at least in some case, continuous sedation/analgesia was started just before TI in order to improve the comfort or ease subsequent

invasive ventilation. However, such practice without a loading dose or a bolus should not be considered as specific premedication since intubation itself causes acute pain, which should be treated.²⁶

Despite several guidelines on the drugs to use, there is still no consensus worldwide, and almost no systematic use, for nonemergent TI premedication.^{7,27} Maybe there cannot be a single universal regimen because of countries' different habits and availability of drugs, but at least a defined list of drugs to use alone or in association could be established in each country. Medication with rapid onset and short duration of action are preferable, with an association of analgesic and/or hypnotic drugs at anesthetic dose as well as a rapid onset muscle relaxant.^{7,27} Fentanyl and remifentanyl are preferred or acceptable analgesics, even if there are safety considerations for remifentanyl.^{7,27} In our study, fentanyl and sufentanil were the most frequently used opioids, with a decreased use of fentanyl in 2011 as compared to 2005, and a larger use of sufentanil in centers without protocol in 2011. In France, sufentanil is frequently used in neonates but only 2 studies assessed sufentanil for nonemergent TI in neonates and more data are needed to validate its efficacy and safety.^{28,29} Synthetic opioids can induce chest wall rigidity, which can be prevented by muscle relaxants that have been shown to reduce the risk of adverse effects, decrease the number of attempts and total procedure time.^{1,7,29-32} Midazolam, which was widely used in EIPPAIN-1, has been replaced by propofol, especially in centers with a protocol in EIPPAIN-2. Midazolam alone should not be used for TI, because of its long delay of action and its absence of analgesic effects. Propofol is an acceptable hypnotic agent for TI and has been shown to be a suitable sedative with good tolerance for nonemergent TI.^{28,33} Its use is spreading among French NICUs/PICUs. In the EIPPAIN-2 study, ketamine, alone or in association, was more frequently used than in the EIPPAIN-1 study. Ketamine was not in the 2010 AAPs guidance for the clinicians.⁷ At its publication date, there were scarce data on its use in the neonatal population and concerns about its cerebral toxicity, as for other drugs.³⁴⁻³⁶ Since then, ketamine has been shown effective in reducing pain and stress due to TI in neonates, mainly in the delivery room.^{27,37,38} Thus, updated guidance might include this drug.

We consider that the often-used arguments that premedication is not necessary for the practitioner and is a loss of time for performing the procedure must be discarded. Several studies showed that premedication, even more so if associated with a muscle relaxant, decreases the number of attempts and time to achieve the procedure, and subsequently its adverse effects, including among extremely low birth weight infants.^{1,2,4,39,40} Furthermore, it helps to decrease

team stress, self- confidence for pediatric residents and fellows who perform this procedure less often than before.^{8-10,21,41}

Several limitations of this study should be considered. First, the data are 10- year- old and since 2011 practices have changed. Second, although no instructions were given to the caregivers to modify their standard of care for pain management, it is possible that they slightly modified their practices. However, the study's duration of six weeks should have limited this bias, and the premedication rate is low. The third limitation is that data were collected in real time for 24 hour a day. Thus, it was impossible for the authors to verify at the point of care the accuracy of all the data entered by caregivers for each procedure. Nonetheless, all the procedures listed in the patient's hospital file were verified and double- checked with the data forms. Even described drugs if specific information on TI was collected, we did not collect the experience of the operator which could be considered as potential risk factors for the absence of premedication,^{20,39,42} neither the time to get first successful attempt nor tolerance or tracheal intubation adverse effects (TIAEs). TIAEs seem to be better indicators of the quality of premedication rather than the number of attempts^{1,9,30,43} and further studies on premedication for TI should focus on them.

6 | CONCLUSION

Despite international guidance for the clinician and the existing evidence of adverse effects of awake TI and immediate and long- term effects on pain in the developing brain, a significant percentage of French practitioners do not use premedication prior to this procedure. These results will be presented to each center, as well as in national medical congresses to help neonatologists to become more aware of the state of this subject and the urgent necessity to improve our practices. A qualitative study to try to understand individual and institutional attitudes could also be undertaken. National and international neonatal and pain societies must establish straight guidelines to improve premedication practices before neonatal intubation.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the contributions of the physicians, nurses, and other healthcare providers at the participating institutions.

We thank the nurse coordinators: Céline Butel, Valérie Dubuche, Anne- Marie Ferreira, Marie- France Goiset, Mélanie Goussot, Céline Guiot, Etienne Huraux, Valérie Jolly, Sylvie Lacoste, Audrey Lagarde, Gladys Lajoie, Valérie Maillard, Marie- Christine Nanquette, Claire Orfèvre, Sandrine Séjourné, and Betty Sgaggero.

We thank Colin Gentile, Juliana Guilheri, Alicia Marzouk, Astrid Polaert, Jessica Rousseau, Dalila Selmane, Dienaba Sylla, Tony Toulorge, and Solange Yuego for assistance with data collection.

We also thank Pierre- Yves Ancel, PhD, and the Inserm UMR 1153 Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé) Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité DHU Risks in pregnancy Paris Descartes University, for counseling and analysis strategy.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

ETHICAL APPROVAL

This study was approved by the local committee for the protection of human subjects (CPP) and the French Data Protection Authority (CNIL). This study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01346813).

REFERENCES

1. Foglia EE, Ades A, Napolitano N, Leffelman J, Nadkarni V, Nishisaki A. Factors associated with adverse events during tracheal intubation in the NICU. *Neonatology*. 2015;108(1):23-29.
2. Dupree Hatch L, Grubb PH, Lea AS, et al. Interventions to improve patient safety during intubation in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160069.
3. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, et al. Intubation attempts increase the risk for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants— a retrospective cohort study. *J Pediatr*. 2016;177:108- 113.
4. Wallenstein MB, Birnie KL, Arain YH, et al. Failed endotracheal intubation and adverse outcomes among extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2016;36(2):112- 115.
5. McAllister JD, Gnauck KA. Rapid sequence intubation of the pediatric patient. Fundamentals of practice. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(6):1249- 1284.
6. Anand KJS, Aynsley- Green A, Bancalari E, et al. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(2):173-180.
7. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010;125(3):608- 615.

8. Johnston L, Kwon SH. Moving from controversy to consensus: Premedication for neonatal intubation. *J Perinatol*. 2018;38(6):611- 613.
9. Foglia EE, Ades A, Sawyer T, et al. Neonatal intubation practice and outcomes: An international registry study. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20180902.
10. Mari J, Franczia P, Margas W, Rutkowski J. International consensus is needed on premedication for non- emergency neonatal intubation after survey found wide- ranging policies and practices in 70 countries. *Acta Paediatr*. 2020;109(7):1369- 1375.
11. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008;300(1):60- 70.
12. Durrmeyer X, Daoud P, Decobert F, et al. Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the epidemiology of procedural pain in neonates study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(4):e1 69- e175.
13. Caldwell CD, Watterberg KL. Effect of premedication regimen on infant pain and stress response to endotracheal intubation. *J Perinatol*. 2015;35:415- 418.
14. Sawyer T, Foglia EE, Ades A, et al. Incidence, impact and indicators of difficult intubations in the neonatal intensive care unit: A report from the National Emergency Airway Registry for Neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):F461- 466.
15. Guedj R, Danan C, Daoud P, et al. Does neonatal pain management in intensive care units differ between night and day? An observational study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004086.
16. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993;342, 8(8883):1365.
17. Whyte S, Birrell G, Wyllie J. Premedication before intubation in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(1):F38- 41.
18. Chaudhary R, Chonat S, Gowda H, Clarke P, Curley A. Use of premedication for intubation in tertiary neonatal units in the United Kingdom. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(7):653- 658.
19. Sarkar S, Schumacher RE, Baumgart S, Donn SM. Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol*. 2006;26(5):286- 289.
20. Muniraman HK, Yaari J, Hand I. Premedication Use before Nonemergent Intubation in the Newborn Infant. *Am J Perinatol*. 2015;32(9):821- 824.
21. Umoren RA, Sawyer TL, Ades A, et al. Team stress and adverse events during neonatal tracheal intubations: a report from NEAR4NEOS. *Am J Perinatol*. 2020;37(14):1417- 1424.

22. Fleishman R, Mossabeb R, Menkiti O, Young M, Bains V, Cooperberg D. Transition to routine premedication for nonemergent intubations in a level IV neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2018;35(4):336-344.
23. Glenn T, Grathwol M, McClary J, et al. Decreasing time from decision to intubation in premedicated neonates: a quality improvement initiative. *Pediatr Qual Saf*. 2019;4(6):e234.
24. Yaghmai BF, Di Gennaro JL, Irby GA, Deeter KH, Zimmerman JJ. A pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients requires sustenance beyond implementation. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):721-726.
25. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):796-812.
26. Cara DM, Norris AM, Neale LJ. Pain during awake nasal intubation after topical cocaine or phenylephrine/lidocaine spray. *Anaesthesia*. 2003;58(8):777-780.
27. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr*. 2019;108(2):208-217.
28. Durrmeyer X, Breinig S, Claris O, et al. Effect of atropine with Propofol vs Atropine with atracurium and sufentanil on oxygen desaturation in neonates requiring nonemergency intubation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(17):1790-1801.
29. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2014;14:120.
30. Ozawa Y, Ades A, Foglia EE, et al. Premedication with neuromuscular blockade and sedation during neonatal intubation is associated with fewer adverse events. *J Perinatol*. 2019;39(6):848-856.
31. Barrington KJ, Finer NN, Etches PC. Succinylcholine and atropine for premedication of the newborn infant before nasotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 1989;17(12):1293-1296.
32. Dempsey EM, Al Hazzani F, Faucher D, Barrington KJ. Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(4):F279-F282.

33. Ghanta S, Abdel- Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1248 - e1255.
34. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol*. 2007;31(5):303-308.
35. Young C, Jevtovic- Todorovic V, Qin YQ, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol*. 2005;146(2):189- 197.
36. Anand KJ, Soriano SG. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology*. 2004;101(2):527- 530.
37. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatr*. 2013;102(12):e534- e538.
38. Milési C, Baleine J, Mura T, et al. Nasal midazolam vs ketamine for neonatal intubation in the delivery room: a randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(3):F221-226.
39. Le CN, Garey DM, Leone TA, Goodmar JK, Rich W, Finer NN. Impact of premedication on neonatal intubations by pediatric and neonatal trainees. *J Perinatol*. 2014;34(6):458- 460.
40. Krick J, Gray M, Umoren R, Lee G, Sawyer T. Premedication with paralysis improves intubation success and decreases adverse events in very low birth weight infants: a prospective cohort study. *J Perinatol*. 2018;38(6):681- 686.
41. Brady J, Kovatis K, Oaposdea CL, Gray MAA. What Do NICU fellows identify as important for achieving competency in neonatal intubation? *Neonatology*. 2019;116(1):10- 16.
42. Haubner LY, Barry JS, Johnston LC, et al. Neonatal intubation performance: Room for improvement in tertiary neonatal intensive care units. *Resuscitation*. 2013;84(10):1359-1364.
43. Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, et al. Endotracheal intubation in neonates: a prospective study of adverse safety events in 162 infants. *J Pediatr*. 2016;168:62- 66.

How to cite this article: Walter- Nicolet E, Marchand- Martin L, Guellec I, et al. Premedication practices for neonatal tracheal intubation: Results from the EIPPAIN-2

prospective cohort study and comparison with EIPPAIN-1. *Paediatr Neonatal Pain*. 2021;00:1– 13. <https://doi.org/10.1002/pne2.12048>

Pratiques de prémédication avant laryngoscopie – Recommandations de bonnes pratiques de la Société Française de Néonatalogie

Le groupe « Douleur » de la Société Française de Néonatalogie (SFN), créé à la demande de cette dernière et piloté par le professeur Xavier Durrmeyer, est composé d'une vingtaine de professionnels de santé (pédiatres-néonatalogues, anesthésistes-pédiatres, pharmaciens) et aussi de parents. En 2021, la SFN nous a confié la tâche de rédiger des recommandations de bonne pratique pour l'accès aux VAS du nouveau-né, dans le but de diffuser et d'harmoniser les pratiques.

L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, le groupe de travail a défini les questions à traiter avec les coordonnateurs. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (Patients Intervention Comparaison Outcome) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature et la formulation des conseils de bonne pratique ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) (Guyatt et al., 2008).

Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, et de l'analyse de coût.

Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler un conseil de bonne pratique « fort » (il faut faire, ne pas faire... GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'émission d'un conseil de bonne pratique « optionnel » (il faut probablement faire ou probablement ne pas faire... GRADE 2+ ou 2-).

Lorsque la littérature était inexistante ou insuffisante, la question pouvait faire l'objet d'un conseil sous la forme d'un avis d'expert (les experts suggèrent...).

Les propositions de conseils de bonne pratique étaient présentées et discutées une à une.

Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision (recommandations par consensus formalisé)³. Chaque conseil de

³ https://www.has-sante.fr/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique

bonne pratique était évalué par chacun des experts et soumis à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider un conseil de bonne pratique sur un critère, au moins 50% des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20% d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'un conseil de bonne pratique soit fort, au moins 70% des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les conseils de bonne pratique étaient reformulés et, de nouveau, soumis à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Enfin, seuls les avis d'experts ayant obtenu un accord fort pouvaient être retenus.

Les recommandations ont été publiées en 2022 dans la revue *Frontiers in Pediatrics*. Le premier autorat est partagé avec Xavier Durrmeyer (Durrmeyer et al., 2022).



OPEN ACCESS

EDITED BY

Charles Christoph Roehr,
University of Oxford, United Kingdom

REVIEWED BY

Bendt Utesberger,
Medical University of Graz, Austria
Paola Lago,
Ca' Foncello Hospital, Italy

*CORRESPONDENCE

Xavier Durrmeyer
✉ xavier.durrmeyer@chcreteil.fr

[†]These authors have contributed equally to this work and share first authorship

[‡]These authors have contributed equally to this work and share last authorship

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Neonatology, a section of the journal Frontiers in Pediatrics

RECEIVED 20 October 2022

ACCEPTED 01 December 2022

PUBLISHED 04 January 2023

CITATION

Durrmeyer X, Walter-Nicolet E, Chollat C, Chabernaud J-L, Barois J, Chary Tardy A-C, Berenguer D, Bedu A, Zayat N, Roué J-M, Beissel A, Bellanger C, Desenfants A, Boukhits R, Loose A, Massudom Tagny C, Chevallier M, Milesi C and Tautzin M (2023) Premedication before laryngoscopy in neonates: Evidence-based statement from the French society of neonatology (SFN).
Front. Pediatr. 10:1075184.
doi: 10.3389/fped.2022.1075184

COPYRIGHT

© 2023 Durrmeyer, Walter-Nicolet, Chollat, Chabernaud, Barois, Chary Tardy, Berenguer, Bedu, Zayat, Roué, Beissel, Bellanger, Desenfants, Boukhits, Loose, Massudom Tagny, Chevallier, Milesi and Tautzin. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Premedication before laryngoscopy in neonates: Evidence-based statement from the French society of neonatology (SFN)

Xavier Durrmeyer^{1,2*}, Elizabeth Walter-Nicolet^{3,4†}, Clément Chollat⁵, Jean-Louis Chabernaud⁶, Juliette Barois⁷, Anne-Cécile Chary Tardy⁸, Daniel Berenguer⁹, Antoine Bedu¹⁰, Noura Zayat¹¹, Jean-Michel Roué¹², Anne Beissel¹³, Claire Bellanger¹⁴, Aurélie Desenfants¹⁵, Riadh Boukhris¹⁶, Anne Loose¹⁷, Clarisse Massudom Tagny¹⁸, Marie Chevallier^{19,20}, Christophe Milesi²¹, Manon Tautzin^{1†} and on behalf of the Société Française de Néonatalogie

¹Neonatal Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France, ²Université Paris Est Créteil, Faculté de Santé de Créteil, IMRB, GRC CARMAS, Créteil, France, ³Neonatal Medicine and Intensive Care Unit, Saint Joseph Hospital, Paris, France, ⁴University of Paris-Cité, CRESS, Obstetrical Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team, EPO Pé, INSERM, INRAE, Paris, France, ⁵Department of Neonatology, Hôpital Armand Trousseau, APHP, Sorbonne Université, Paris, France, ⁶Division of Neonatal and Pediatric Critical Care Transportation, Hôpital Antoine Beclère, AP-HP, Paris - Saclay University Hospital, Clamart, France, ⁷Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, CH de Valenciennes, Valenciennes, France, ⁸Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France, ⁹Department of Pediatric Anesthesia and Pediatric Transport (SMUR Pédiatrique), Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, ¹⁰Department of Neonatal Pediatrics and Intensive Care, Limoges University Hospital, Limoges, France, ¹¹Department of Neonatal Intensive Care and Pediatric Transport, CHU de Nantes, Nantes, France, ¹²Department of Pediatric and Neonatal Critical Care, Brest University Hospital, Brest, France, ¹³Neonatal Intensive Care Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France, ¹⁴Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France, ¹⁵Department of Neonatology, CHU Nîmes, Université Montpellier, Nîmes, France, ¹⁶Department of Neonatology, Pôle Femme-Mère-Nouveau-Né, Hôpital Jeanne de Rancre, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France, ¹⁷Department of Neonatology, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, Tours, France, ¹⁸Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Grand Hôpital de L'Est Francilien, Meaux, France, ¹⁹Department of Neonatal Intensive Care Unit, CHU Grenoble, Grenoble, France, ²⁰TIMC-IMAG Research Department, Grenoble Alps University, Grenoble, France, ²¹Department of Neonatal Medicine and Pediatric Intensive Care, Montpellier University Hospital, Université de Montpellier, Montpellier, France

ABSTRACT

Context: Laryngoscopy is frequently required in neonatal intensive care. Awake laryngoscopy has deleterious effects but practice remains heterogeneous regarding premedication use. The goal of this statement was to provide evidence-based good practice guidance for clinicians regarding premedication before tracheal intubation, less invasive surfactant administration (LISA) and laryngeal mask insertion in neonates.

Methods: A group of experts brought together by the French Society of Neonatology (SFN) addressed 4 fields related to premedication before upper airway access in neonates: 1) tracheal intubation; 2) less invasive surfactant administration; 3) laryngeal mask insertion; 4) use of atropine for the 3 previous procedures. Evidence was gathered and assessed on predefined questions related to these fields. Consensual statements were issued using the GRADE methodology.

Results: Among the 15 formalized good practice statements, 2 were strong recommendations to do (Grade 1+) or not to do (Grade 1-), and 4 were discretionary recommendations to do (Grade 2+). For 9 good practice statements, the GRADE method could not be applied, resulting in an expert opinion. For tracheal intubation premedication was considered mandatory except for life-threatening situations (Grade 1+). Recommended premedications were a combination of opioid + muscle blocker (Grade 2+) or propofol in the absence of hemodynamic compromise or hypotension (Grade 2+) while the use of a sole opioid was discouraged (Grade 1-). Statements regarding other molecules before tracheal intubation were expert opinions.

For LISA premedication was recommended (Grade 2+) with the use of propofol (Grade 2+).

Statements regarding other molecules before LISA were expert opinions.

For laryngeal mask insertion and atropine use, no specific data was found and expert opinions were provided.

Conclusion: This statement should help clinical decision regarding premedication before neonatal upper airway access and favor standardization of practices.

Introduction

Upper airway access is an essential aspect of neonatal critical care. Laryngoscopy is necessary during tracheal intubation and during administration of surfactant by a so-called “less invasive” method (LISA for less invasive surfactant administration or MIST for minimally invasive surfactant treatment). The insertion of a laryngeal mask also represents an invasive access to upper airways. The physiological effects of awake laryngoscopy in neonates have been known since the 1980s and involve sudden changes in heart rate, blood pressure, oxygen saturation and intracranial pressure (1-3). These different phenomena raise fears that awake intubation may play a role in the occurrence of intraventricular hemorrhage in premature neonates (4, 5). Finally, the painful, stressful and uncomfortable nature of awake laryngoscopy is consensual among neonatal caregivers (6, 7). In adults, nasal insertion of an endotracheal tube (ETT) and the experience of artificial ventilation without sedation are sources of intense pain and stress (8-10). Several academic societies have therefore recommended the use of sedation, and/or analgesia, and/or anesthesia before neonatal intubation, except in an immediate life-threatening situation (11-13). Nevertheless, practices remain very heterogeneous and awake intubation remains common in many neonatal departments (14-16), especially in the delivery room (17). Regarding the LISA or MIST methods, premedication practices are also very heterogeneous from one country or unit to another (18-22). However, this technique requires the performance of a laryngoscopy, whose harmful effects have been mentioned previously. Finally, the use of the laryngeal mask is now becoming a technique that can be used in newborns, even if its indications remain to be specified

(23). The discomfort and pain that can be caused by the insertion of this device also justify to discuss premedication.

The objective of this work is to provide updated good practice advice for premedication before neonatal laryngoscopy based on evidence from medical publications.

1/ Context

1.1/ Current barriers to premedication before laryngoscopy

The most commonly given reason to justify the absence of premedication before access to the upper airways in neonates is the fear that the molecules used might cause immediate and long-term side effects (24). The respiratory depressant effects of morphine (25) and hypotensive effects of sedatives (26, 27) are one of the obstacles to their use. These immediate effects, added to the possible deleterious effects specific to these drugs on the developing brain (neuro-apoptosis, neurotoxicity) can also explain the reluctance to use them (4, 28). However, these arguments must be weighed against the immediate and long-term harmful effects of pain and stress associated with awake intubation or laryngoscopy (4, 29-32).

1.2/ Safety and environmental/organizational conditions

Beyond the different molecules discussed in this text, it should be remembered that the management of access to the upper airways and the administration of sedative drugs, powerful analgesics and/or anesthetics should only be done under optimal safety conditions for the neonate. The immediate vital emergency situation therefore does not fall within the scope of this statement. Regarding the environment, everything must be done to ensure maximum safety conditions, anticipating possible difficulties or complications related to the procedure and the patient. The following statements therefore only apply to an environment including:

- continuous monitoring of vital signs: heart rate, respiratory rate, arterial blood pressure and pulse oximetry (SpO₂);
- the presence of a sufficient number of competent personnel in the care of the neonate and his or her pathologies;

- the availability and proper functioning of all necessary equipment to access upper airways and provide effective assisted ventilation.

These conditions can be met, depending on local organization, in variable locations: delivery room, intensive care unit, and mobile neonatal transport teams. For this reason, the good practice statement presented here does not distinguish between different procedures depending on the place of care.

The different resources available are presented in Figure 1. The present statement applies to an environment with high level resources. In other cases, the modalities of access to the upper airways are left to the discretion of the caregivers, in consultation with a reference service (intensive care unit or transport team) if possible.

2/ Assessment of evidence-based good practice options and implications

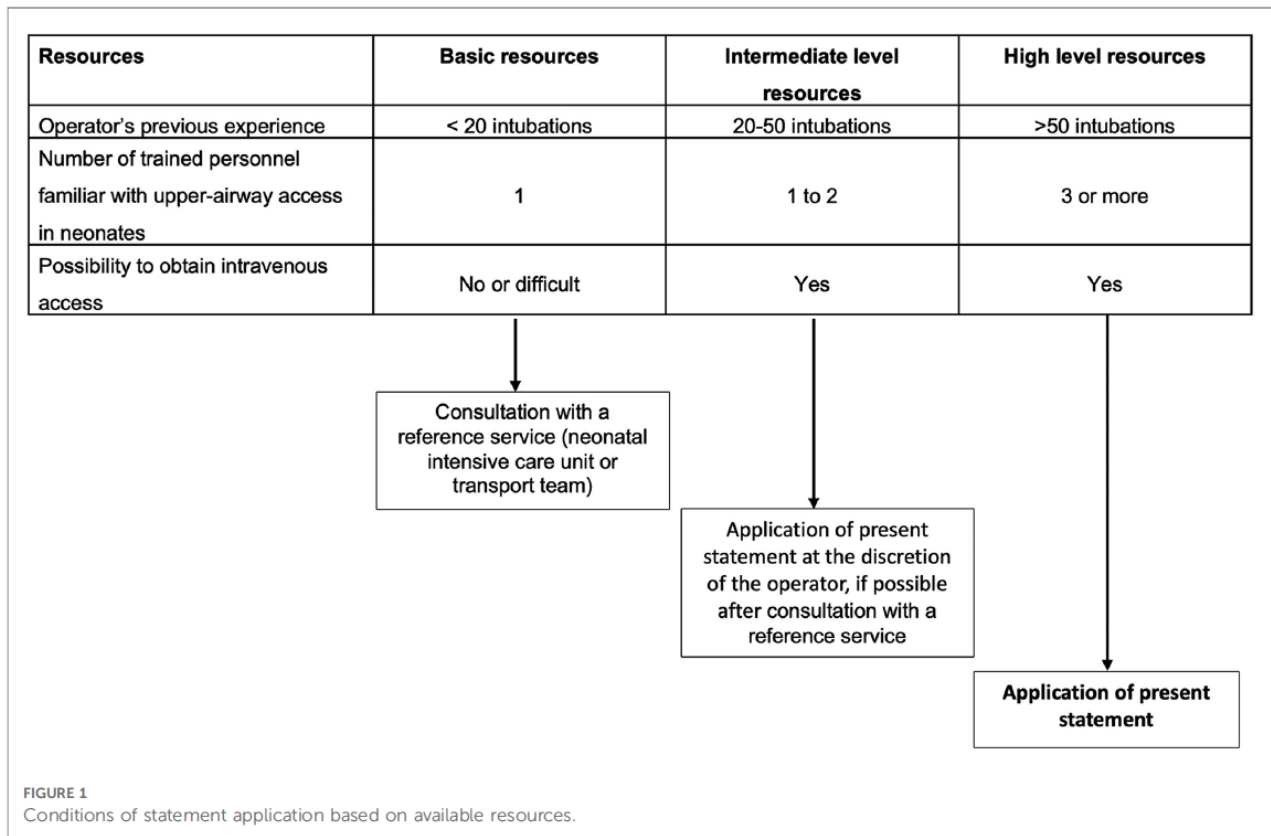
2.1/ Methods

This evidence-based good practice statement results from the work of a group of experts brought together by the French Society of Neonatology (SFN). The group's agenda was set in advance. As a first step, the working group defined the issues to be discussed with the coordinators. The group then appointed the experts in charge of each of them. The questions were formulated in a PICO (Patients Intervention Comparison Outcome) format after an initial meeting of the expert group. The terms and databases used for the literature search are provided in the Supplement. No limitation was applied for the publication date. Only randomized, controlled trials were selected, analyzed and summarized in GRADE evidence profiles tables. Retrospective and prospective observational studies were used to provide additional information but were not reported in tables. Case reports or reviews were not considered to build this statement. The analysis of the literature and the formulation of statements on good practice were then carried out according to the GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) methodology (33). Table 1 summarizes the classification used for the level of evidence (LoE) and for the strength of recommendations. A LoE was defined for each of the bibliographical references cited according to

the study's design and methodology. This LoE could be reassessed taking into account the methodological quality of the study (high, moderate, low or very low). An overall LoE was determined for each judgment criterion taking into account the levels of proof of each of the bibliographical references, the consistency of the results between the different studies and the direct nature or not of the evidence. A high or moderate overall LoE made it possible to formulate a strong recommendation ("must do, not do...", GRADE 1+ or 1-). An overall moderate, low or very low LoE led to the issuance of a discretionary recommendation ("probably should/should not be done...", GRADE 2+ or 2-). When the literature was non-existent or insufficient, the question could be the subject of a statement in the form of an expert opinion ("the experts suggest..."). The proposals for statements on good practice were presented and discussed one by one. The aim was not necessarily to arrive at a single, convergent expert opinion on all the proposals, but to identify the points of agreement and the points of divergence or indecision. Each good practice statement was then evaluated by each of the experts and submitted to their individual ratings using a scale ranging from 1 (complete disagreement) to 9 (complete agreement). The collective rating was established according to a GRADE grid methodology. To validate a good practice statement on a criterion, at least 50% of the experts had to express an opinion that generally went in the same direction, while less than 20% of them expressed a contrary opinion. For a good practice statement to be strong, at least 70% of the participants had to have an opinion that was broadly in the same direction. In the absence of strong agreement, the statement on good practice was reformulated and, again, submitted for rating with the aim of reaching a consensus. Finally, only the opinions of experts who obtained strong agreement could be retained.

TABLE 1 Summary of level of evidence and strength of recommendation classification according to the GRADE methodology.

Level of evidence		
Grade	Definition	Letter
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	A
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	B
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	C
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect	D
Strength of recommendation		
Grade	Definition	Number
Strong for an intervention	“Clinicians must...”	1+
Discretionary for an intervention	“Clinicians probably should...”	2+
Discretionary against an intervention	“Clinicians probably should not...”	2–
Strong against an intervention	“Clinicians must not...”	1–



2.2/ Selected domains

Four domains were defined *a priori*:

- premedication before tracheal intubation in neonates;
- premedication before intra-tracheal surfactant instillation without intubation (LISA or MIST) in neonates;
- premedication before laryngeal mask insertion in neonates;
- administration of atropine before upper airways access in neonates.

3/ Actionable Recommendations

3.1/ Synthesis of results

The work of the experts and the application of the GRADE method resulted in 15 statements of good practice. Among the 15 formalized good practice statements, 2 were strong recommendations (GRADE 1+ and GRADE 1-) and 4 were discretionary recommendations (GRADE 2+). For 9 good practice statements, the GRADE method could not be applied, resulting in an expert opinion. After 1 round of rating and amendments, strong agreement was obtained for all statements. Table 2 summarizes these statements for tracheal intubation and the LISA procedure.

3.2/ Premedication before tracheal intubation in neonates

3.2.1/Question 1: Should premedication be performed in neonates prior to tracheal intubation compared to awake intubation outside life-threatening emergencies?

Statement: Premedication must be performed in neonates prior to tracheal intubation outside life-threatening emergencies (strong recommendation).

Precautions related to gestational age: Studies were performed in term and preterm infants.

Precautions on hemodynamic status: In the event of extreme bradycardia or cardiac arrest, the priority is the initiation of effective ventilation and intubation should not be delayed by any other consideration.

Rationale (supplementary Table 1): Seven randomized controlled studies compared the premedication to awake intubation or the use of atropine alone before intubation: thiopental (n=14) vs control group (n=13) (34); midazolam (n=7) vs 2 control groups: atropine + placebo (n=6) and placebo alone (n=3) (35); atropine + morphine + suxamethonium (n=10) vs control group (n=10) (36); morphine alone (n=17) vs control group (n=17) (37) ; sevoflurane (n=19) vs control group (n=14) (38); atropine + remifentanyl (n=20) vs atropine alone (n=20) (39); and atropine + midazolam (n=40) vs atropine + placebo (n=40) (40). The lack of methodological data concerning the first study on midazolam alone led to its exclusion from this analysis (35). The methodology of the study comparing atropine + midazolam vs atropine + placebo (40) was very weak (ambiguous randomization, insufficiently detailed methods) requiring cautious interpretation of its results. Two

older randomized studies evaluated the use of a muscle-blocker without associated sedo-analgesia or anesthesia (1, 41), but this practice has been discouraged for several years (12). These 2 studies were therefore not taken into account.

Number of attempts: Five studies evaluated the number of attempts or the rate of first attempt failure (34, 36, 37, 39, 40) and it was significantly reduced by the use of premedication in 2 of them (36, 40).

Duration of the procedure: Five studies evaluated the duration of the procedure (36-40) and in 3 of them premedication significantly reduced the duration of the procedure (34, 36, 40).

Hypoxia: All 6 selected studies evaluated the frequency of desaturations or SpO₂ values. No study found a significant decrease in saturation associated with premedication. The frequency of desaturations was decreased by premedication in one study (40).

Bradycardia: Two studies evaluated the frequency of bradycardia (37, 38). No study found an increase in the frequency of bradycardia and one found a reduction in bradycardia with the use of premedication (38).

Hypotension: Three studies assessed blood pressure or hypotension (34, 38, 39). One study found a decrease in mean arterial pressure in the premedicated group and an increase in mean arterial pressure in the awake intubation group (34).

Pain and comfort: Two studies (very low quality) evaluated the pain of newborns and found a significant decrease in the premature infant pain profile (PIPP) (42) and faceless acute neonatal pain (FANS) (43) scores in the premedicated group (39, 40).

Intubation conditions: Two studies evaluated the technical conditions of intubation and both found better conditions in the groups receiving premedication (38, 40).

Summary (Moderate LoE): Although the analyzed studies included small numbers of patients and had questionable premedication regimens (see below), the practice of awake intubation in neonates potentially exposes to an increased risk of failure and/or prolongation of the duration of the procedure. In addition, premedication prior to intubation does not result in more desaturations or bradycardia. The effect on blood pressure is dependent on the molecule used and will be discussed

for each evaluated regimen. Intubation conditions for the infant and the operator might be improved by premedication. Last but not least, current knowledge on the existence and deleterious nature of pain in neonates imposes the use of sedo-analgesia or anesthesia before intubation, except in the case of an immediate life-threatening emergency. However, the risk-benefit profile of the chosen drug(s) must be assessed carefully for each specific infant. The following statements will help clinicians to estimate this profile for each assessed regimen.

3.2.2/ Question 2: Can the combination of an opioid with a muscle blocker be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?

Statement: The combination of an opioid with a muscle blocker should probably be considered as possible premedication prior to tracheal intubation in neonates (discretionary recommendation).

Caveat: the use of muscle blocker eliminates all spontaneous ventilation and requires effective mask ventilation.

Precautions related to gestational age: Studies were performed in term and preterm infants.

Precautions on hemodynamic status: No specific limitation.

Rationale (supplementary Table 2): Seven randomized controlled studies compared various combinations of opioids and muscle blockers to various other regimens: atropine + morphine + suxamethonium (n=10) vs no treatment (n=10) (36); atropine + fentanyl + mivacurium (n=21) vs atropine + fentanyl (n=20) (44); atropine + morphine + suxamethonium (n=30) vs propofol (n=33) (45); atropine + fentanyl + suxamethonium (n=15) vs atropine + remifentanyl (n=15) (46) ; glycopyrrolate + thiopental + remifentanyl + suxamethonium (n=17) vs atropine + morphine (n=17) (47); atropine + fentanyl + rocuronium (n=20) vs atropine + fentanyl (n=24) (48); atropine + sufentanyl + atracurium (n=82) vs atropine + propofol (n=89) (49).

Number of attempts: All 7 studies assessed the number of attempts or the rate of first attempt failure. In 2 studies, the success rate of the first one or two attempts was significantly higher with the opioid + muscle blocker combination (36, 44), although there was no statistically significant difference in the median or average number of attempts in 6 studies (36, 44-47, 49).

Duration of the procedure: Six studies evaluated the duration of the procedure (36, 44-47, 49). The opioid-muscle blocker combination was associated with a significantly shorter procedure time in 4 studies (36, 44, 47, 49) and a significantly longer time in one study (45).

Hypoxia: Six studies evaluated the frequency of desaturations or SpO₂ values (36, 44-47, 49). One study found fewer desaturations < 60% in the opioid + muscle blocker group, but no difference for other SpO₂ thresholds (44). One study found significantly lower SpO₂ values during intubation in the opioid + muscle blocker group (45). The other studies did not find a significant difference in the frequency of desaturations (36, 46, 47, 49).

Bradycardia: Six studies evaluated the frequency of bradycardia or change in heart rate (36, 44-46, 48, 49). None of them found a significant increase in bradycardia associated with the opioid + muscle blocker combination.

Hypotension: Five studies evaluated blood pressure or hypotension (44-47, 49). Two studies found a decrease in the frequency of hypotension or a higher mean arterial pressure following premedication with the opioid + muscle blocker combination (47, 49).

Pain and comfort: The paralyzing effect of muscle blockers makes any behavioral pain scale unusable.

Intubation conditions: Three studies assessed technical conditions during intubation and all 3 found better conditions in the groups that received a combination of opioid + muscle blocker (46, 47, 49). Cases of thoracic rigidity were described with the use of atropine + atracurium + sufentanil (49).

Additional information: Good intubation conditions were also reported in several observational studies (50-53). In an international multicenter observational study including more than 2000 intubations, the use of muscle blockers was an independent variable for reduced risk of adverse events during intubation in neonatal intensive care units (54). In 2 observational studies, an increase in CO₂ partial pressure was observed with the use of an opioid + muscle blocker combination (52, 55). Regarding neurodevelopmental outcome at age 2 (ASQ scores), an ancillary study of a randomized controlled trial showed no difference between atropine + propofol and atropine + sufentanil + atracurium (56).

Summary (Moderate LoE): The combination of an opioid and a muscle blocker is the most studied premedication regimen for neonatal intubation. It facilitates the procedure and seems to reduce its duration. Data on tolerance are reassuring both in the short and long term, particularly for hemodynamics. Nevertheless, the paralyzing effect of muscle blockers makes any behavioral pain scale unusable, which is a limitation. Furthermore, the experts point out that the use of muscle blockers requires effective oxygenation and mask ventilation due to the suppression of all respiratory movements. Particular vigilance on these points is therefore necessary for operators who are not experienced in handling these molecules.

3.2.3/ Question 3: Can a sole opioid be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?

Statement: Morphine or intravenous (IV) remifentanil alone must not be considered as premedication prior to tracheal intubation in neonates (GRADE 1-). There is no sufficient data on other opioids used alone in this indication.

Precautions related to gestational age: Studies were performed in term and preterm neonates.

Precautions on hemodynamic status: Not applicable.

Rationale (supplementary Table 3): Five randomized studies compared an opioid alone (morphine or remifentanil) with other strategies that may include opioids: morphine (n=17) vs placebo (n=17) (37); atropine + remifentanil (n= 15) vs atropine + fentanyl + suxamethonium (n=15) (46); atropine + morphine (n=17) vs glycopyrrolate + thiopental + remifentanil + suxamethonium (n=17) (47); atropine + remifentanil (n=20) vs atropine (n=20) (39); atropine + remifentanil (n=36) vs atropine + morphine + midazolam (n=35) (57).

Number of attempts: In these 5 studies, the number of attempts was not statistically different, whatever the opioid and the comparator (37, 39, 46, 47, 57).

Duration of the procedure: All 5 studies evaluated the duration of intubation (37, 39, 46, 47, 57). One study found a significant increase in the duration of intubation with the combination of atropine + morphine (47).

Hypoxia: All 5 studies evaluated the frequency of desaturations or SpO₂ values (37, 39, 46, 47, 57).

No clinically relevant differences were found.

Bradycardia: Three studies assessed the frequency of bradycardia or change in heart rate (37, 46, 57). None found an increase in bradycardia associated with the use of a sole opioid.

Hypotension: Three studies assessed blood pressure or hypotension (39, 46, 57). None found significant changes in blood pressure or in the frequency of hypotension associated with the use of a sole opioid.

Pain and comfort: For remifentanil, pain scores were decreased compared to placebo (39) and increased compared to morphine + midazolam (57).

Intubation conditions: Intubation conditions were evaluated in 3 studies (39, 46, 57). Intubation conditions assessed by the operator were significantly worse with remifentanil in one study (46).

With remifentanil concerning episodes of chest rigidity were reported in two studies (39, 46) out of three.

Additional information: A randomized study compared morphine + midazolam (n=10) vs remifentanil + midazolam (n=10) and found no significant difference on pain scores, but better intubation conditions according to the operator with remifentanil (58). A randomized study compared the combination of propofol + remifentanil (n=10) vs midazolam + remifentanil (n=10) with good analgesic efficacy, good intubation conditions and good tolerance (59). Three observational studies were performed with remifentanil (60-62) and two of them (61, 62) reported concerning chest rigidities, responsible for the premature interruption of one of these studies (61).

Summary (Moderate LoE): The pharmacokinetic of morphine does not support its use for premedication before tracheal intubation. Remifentanil seems to have an analgesic efficacy but its uncertain tolerance, notably because of the frequency of chest rigidity, advises against its use alone. Other synthetic opioids (fentanyl, sufentanil, alfentanil) have not been evaluated without associated muscle blocker.

3.2.4/ Question 4: Can IV midazolam alone be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?

Statement: The experts suggest avoiding the use of IV midazolam alone prior to tracheal intubation in neonates (Expert opinion). The experts suggest that IV midazolam in combination with a rapid-acting synthetic opioid should be considered as a possible premedication prior to tracheal intubation in neonates (Expert opinion).

Precautions related to gestational age: Two of the 3 selected randomized studies only included premature neonates born after 28 weeks of gestation (57, 59). Term infants were included in 1 study (57).

Precautions on hemodynamic status: Hemodynamic failure was a criterion for non-inclusion in only one of the 3 selected studies (59). Because of its hypotensive effect (63) and its 6 hours half-life (64), midazolam does not appear to be appropriate in case of hemodynamic compromise.

Rationale (supplementary Table 4): Four randomized studies compared IV midazolam to other products: midazolam (n=7) vs 2 control groups: atropine + placebo (n=6) and placebo alone (n=3) (35); midazolam + remifentanil (n=10) vs propofol + remifentanil (n=10) (59); atropine + midazolam + morphine (n=35) vs atropine + remifentanil (n=36) (57); atropine + midazolam (n=40) vs atropine + placebo (n=40) (40). The absence of methodological data concerning the first study on midazolam alone led to its exclusion from this analysis (35). Nevertheless, it should be noted that this study was stopped because of a high rate of cardiopulmonary resuscitation (29%) in the group allocated to midazolam (35). The methodology of the study comparing atropine + midazolam vs atropine + placebo (40) was very weak (ambiguous randomization, insufficiently detailed methods), inviting cautious interpretation of its results.

Number of attempts: The 3 studies evaluated the number of attempts and one study (very low quality) found an increase in the success rate of the first attempt associated with the use of midazolam (40).

Duration of intubation: Two studies evaluated the duration of intubation (40, 57). One study (very low quality) found a reduction in intubation time associated with the use of midazolam (40).

Hypoxia: Two studies reported the frequency of desaturations or SpO₂ values (40, 57). One study (very low quality) found a reduction in the frequency of desaturations associated with the use of midazolam (40). The other study (low quality) found a variable decrease for SpO₂ in the post-intubation period associated with the use of the combination of atropine + midazolam + morphine (57).

Bradycardia: Two studies evaluated the occurrence of bradycardia (57, 59). No bradycardia was reported.

Hypotension: All 3 studies assessed blood pressure or hypotension (40, 57, 59). None found significant changes in blood pressure or the incidence of hypotension associated with the use of midazolam.

Pain and comfort: Two studies found a significant decrease in the pain scores using Acute Neonatal Pain (ANP) (65), PIPP (42) and FANS (43) scales in the midazolam group (40, 57) and one study found no difference with the compared product (propofol) (59) on the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) (66). However, since midazolam has no analgesic effect, it is possible that the decrease in behavioral pain scales was only due to a behavioral interference of this drug.

Intubation conditions: Intubation conditions were evaluated in all 3 studies (40, 57, 59). The conditions for the operator were only significantly improved with midazolam compared to placebo in one study (very low quality) (40).

Additional information: in 2 prospective observational studies, the combination of midazolam with a fast-acting opioids (sufentanil in one study, fentanyl in the other) was associated with good intubation conditions and proper sedation and analgesia (14, 67).

Summary (low LoE): IV midazolam alone could be preferable to awake intubation. Nevertheless, only its combination with a fast-acting opioid guarantees its effectiveness in decreasing pain or discomfort scores. In addition, the purely sedative action of midazolam justifies its combination with an analgesic (68). The experts recommend that other modalities of premedication should be considered before using this molecule.

3.2.5/ Question 5: Can IV propofol be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?

Statement: IV propofol should probably be considered as a possible premedication prior to tracheal intubation in neonates (discretionary recommendation).

Precautions related to gestational age: Studies were performed in term and preterm infants. Dosage precaution according to weight (<1000g), probably start titration by increments of 0.5 to 1 mg/kg (69). Such doses require dilution of the product to ensure the accuracy of the administered dose.

Precautions on hemodynamic status: Contraindicated in cases of hemodynamic compromise or hypotension. Regular monitoring of blood pressure is mandatory.

Rationale (supplementary Table 5): Three randomized, controlled trials compared the use of propofol with other regimens: propofol (n=33) vs atropine + suxamethonium + morphine (n=30) (45); propofol + remifentanil (n=10) vs midazolam + remifentanil (n=10) (59) and atropine + propofol (n=89) vs atropine + atracurium + sufentanil (n=82) (49).

Number of attempts: The 3 studies evaluated the number of attempts (45, 49, 59). None of them found a significant difference with the comparator concerning the number of attempts or the success rate of the first attempt.

Duration of intubation: Two studies evaluated the duration of intubation (45, 49). One study found a significant reduction (45) and the other a significant increase (49) in intubation time in the propofol group.

Hypoxia: Two studies reported the frequency of desaturations or SpO₂ values (45, 49). One study found significantly higher SpO₂ values during intubation in the propofol group (45).

Bradycardia: All 3 studies evaluated the occurrence of bradycardia (45, 49, 59). None found an increase in bradycardia associated with the use of propofol.

Hypotension: All 3 studies assessed blood pressure or arterial hypotension(45, 49, 59). Hypotension occurred significantly more frequently in the propofol group in one study (49).

Pain and comfort: In one study (59) there was no difference between the remifentanil+propofol and remifentanil + midazolam for the NIPS (66) and COMFORT (70) pain scores. The authors reported

that both regimen were “capable of analgesia and sedation” although results were not detailed in the publication.

Intubation conditions: Intubation conditions were evaluated in 2 studies (49, 59). Intubation conditions with propofol were worse in one study (49) and unchanged in the other (59).

Additional information: In cohort studies, the frequency of hypotension was higher than in randomized trials and varied from 38 to 59% (27, 71, 72). Of note, studies of cerebral autoregulation assessed by Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS), including an ancillary study of a randomized controlled trial (73) and a cohort study (74), did not find such frequent impairment of cerebral autoregulation, nor did they find a correlation between arterial hypotension and decreased oxygen delivery to the brain. An ancillary study of a randomized controlled trial showed no significant difference regarding neurodevelopmental outcome at 2 years (ASQ scores) between propofol and the combination of sufentanil + atracurium (56).

Summary (moderate LoE): Propofol, although not an analgesic, seems to allow sufficiently deep sedation to ensure the comfort of the neonate during the procedure - as for other painful procedures in adults (75). In addition, its respiratory tolerance is better than that of the opioid + muscle blocker combination and the absence of paralysis allows individual titration to obtain the desired level of sedation. Its hypotensive effect contraindicates its use in case of proven or expected hemodynamic disorders. To date, no short- or medium-term neurotoxic effect has been reported.

3.2.6/ Question 6: Can IV ketamine be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?

Statement: The experts suggest to consider IV ketamine as a possible premedication prior to tracheal intubation in neonates (expert opinion).

Precautions related to gestational age: There are experimental data suggesting conflicting results on the neurotoxicity of ketamine (76, 77) with no clinical data on neurotoxicity.

Precautions on hemodynamic status: lack of specific data, used in routine practice in older children and adults in case of hemodynamic compromise (76).

Rationale: No randomized study exists on ketamine in this setting. Only one prospective non-randomized study compared intubation in the delivery room with atropine + ketamine (n=39) vs awake intubation (n=15) (78). The pain score was significantly lower with ketamine. No difference was observed in the duration of the procedure, number of attempts, changes in SpO₂, and blood pressure or in-hospital morbidity. The prospective follow-up study of this cohort found no alert on neurodevelopment at 2 years (79).

Summary (very low LoE): Ketamine has not been assessed in randomized, controlled studies in neonates, although it is regularly used in France as premedication, before neonatal intubation (17, 80). The experts recommend that other modalities of premedication should be considered before using this molecule.

3.2.7/ Question 7: If there is no venous access, can intranasal midazolam or ketamine be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?

Statement: Experts recommend that every effort should be made to establish a venous access prior to tracheal intubation in neonates. In the absence of a venous access, the experts suggest considering the intra-nasal administration of ketamine (nKTM) or midazolam (nMDZ) as possible premedications, without it being possible to establish a preference between these 2 molecules (expert opinion).

Precautions related to gestational age: The only randomized controlled study recruited infants born between 24 and 36 weeks of gestation.

Precautions on hemodynamic status: Same precautions as for the IV route, probably to be recommended for each of the products (midazolam and ketamine). The hemodynamic profile in the nKTM vs nMDZ randomized trial was comparable in the 2 groups.

Rationale (supplementary Table 6): There is only one randomized controlled study comparing nKTM (n=33) vs nMDZ (n=27) for tracheal intubation before exogenous surfactant instillation in the delivery room in preterm infants (81).

Number of attempts: The average number of attempts was not significantly different between the nMDZ and nKTM groups.

Duration of intubation: The duration of intubation was not significantly different between the nMDZ and nKTM groups.

Hypoxia: SpO₂ nadir was not significantly different between nMDZ and nKTM groups.

Bradycardia: No bradycardia occurred in the nMDZ and nKTM groups.

Hypotension: Mean arterial pressure (MAP) nadirs and MAP kinetics were comparable between the nMDZ and nKTM groups.

Pain and comfort: Adequate sedation before intubation (TRACHEA score \leq 1 (14)) was significantly more frequent in the nMDZ group. Adequate comfort during intubation (FANS score $<$ 4 (43)) was comparable in both groups.

Intubation conditions: The combination of adequate pre-intubation sedation (TRACHEA score \leq 1 (14)) and adequate comfort during intubation (FANS score $<$ 4 (43)) was statistically more frequent in the nMDZ group.

Additional information: An observational study showed the feasibility of nMDZ (n=27) before tracheal intubation in the delivery room in preterm infants born between 27 and 33 weeks of gestation with a satisfactory FANS score (82). A pain reaction was observed at the instillation of nMDZ in 30% of the children (acidity of the product).

Summary (low LoE): nMDZ or nKTM are feasible in the absence of an injectable alternative.

However, safety conditions are not optimal in the absence of a venous access and efforts should be focused on establishing a venous access before considering the intra-nasal route.

TABLE 2 Summary of good practice statements for premedication prior to neonatal laryngoscopy for tracheal intubation or LISA.

Question	Statement	Overall LoE	Strength of recommendation
Endotracheal intubation			
Should premedication be performed in neonates prior to tracheal intubation compared to awake intubation outside life-threatening emergencies?	Premedication must be performed in neonates prior to tracheal intubation outside life-threatening emergencies	B	1+
Can the combination of an opioid with a muscle blocker be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?	The combination of an opioid with a muscle blocker should probably be considered as possible premedication prior to tracheal intubation in neonates. Caveat: the use of muscle blocker eliminates all spontaneous ventilation and requires effective mask ventilation.	B	2+
Can a sole opioid be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?	Morphine or intravenous (IV) remifentanyl alone must not be considered as premedication prior to tracheal intubation in neonates.	B	1-
Can IV midazolam alone be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?	The experts suggest avoiding the use of IV midazolam alone prior to tracheal intubation in neonates. The experts suggest that IV midazolam in combination with a rapid-acting synthetic opioid should be considered as a possible premedication prior to tracheal intubation in neonates.	C	Expert opinion
Can IV propofol be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?	IV propofol should probably be considered as a possible premedication prior to tracheal intubation in neonates.	B	2+
Can IV ketamine be used as premedication prior to tracheal intubation in neonates?	The experts suggest to consider IV ketamine as a possible premedication prior to tracheal intubation in neonates.	D	Expert opinion
If there is no venous access, can intranasal midazolam or ketamine be used as premedication in neonates prior to tracheal intubation?	The experts recommend that every effort should be made to establish a venous access prior to tracheal intubation in neonates. In the absence of a venous access, the experts suggest considering the intranasal administration of ketamine or midazolam as possible premedications, without it being possible to establish a preference between these 2 molecules.	C	Expert opinion
Premedication before less-invasive surfactant administration (LISA)			
Should neonates receive premedication prior to LISA?	Premedication should probably be administered prior to LISA.	B	2+
Can IV opioids be used as a premedication prior to LISA in neonates?	The experts suggest to consider IV fentanyl as a possible premedication prior to LISA in neonates.	C	Expert opinion
Can IV propofol be used as a premedication prior to LISA in neonates?	IV propofol should probably be considered as a possible premedication prior to LISA in neonates.	B	2+
Can IV ketamine be used as a premedication prior to LISA in neonates?	The experts suggest to consider IV ketamine as a possible premedication prior to LISA in neonates.	D	Expert opinion

LISA, less invasive surfactant administration; LoE, level of evidence.

3.3/ Premedication before less-invasive surfactant administration (LISA) in neonates

3.3.1/ Question 1: Should neonates receive premedication prior to LISA?

Statement: Premedication should probably be administered prior to LISA in neonates (discretionary recommendation).

Precautions related to gestational age: Published randomized trials included preterm neonates born at 26 weeks of gestation or above.

Precautions on hemodynamic status: No data are available on this point.

Rationale (supplementary Table 7): Two randomized studies have been published: propofol (n=42) vs no treatment (n=36) (83) and fentanyl (n=17) vs no treatment (n=17) (84).

LISA failure: Failure of the procedure was defined as intubation within 24h (83) or 72h (84) of the procedure. Intubation rates were not significantly increased by sedation-analgesia in these 2 studies (83, 84).

Number of attempts: The number of laryngoscopy attempts for LISA was not significantly modified by premedication use in these 2 studies (83, 84).

Duration of the procedure: Only one study evaluated the duration of the procedure and did not find any modification of this duration by premedication (83).

Hypoxia: The 2 studies evaluated the occurrence of desaturations. Only one study found a significant increase in the frequency of desaturations in the premedication group (83).

Bradycardia: The 2 studies evaluated the frequency of bradycardia, without finding any significant difference between the premedicated and control groups (83, 84).

Hypotension: Both studies assessed blood pressure or arterial hypotension. No significant difference was found between the premedicated and control groups (83, 84).

Pain and comfort: In both studies, patient comfort during the procedure assessed by the COMFORTneo (85) and R-PIPP (86) scales was significantly improved by premedication.

Procedure conditions: The rates of intubation during the procedure were not significantly different between the premedicated and control groups.

In-hospital mortality and morbidity: No increase in in-hospital adverse events was observed in the premedicated group in both studies (83, 84).

Additional information: Several observational studies have not identified any short-term tolerance issues, but the risk of respiratory depression requiring mechanical ventilation needs to be assessed by other ongoing studies (87). A review of the literature published in 2022, including all types of studies, concluded to an overall effectiveness of premedication before LISA/MIST, without significant risk of poor tolerance (88). Finally, an observational study found a frequent occurrence of poor technical conditions and poor clinical tolerance in case of LISA/MIST without sedo-analgesia (89). No data are available to date on neurodevelopmental follow-up.

Summary (Moderate LoE): There is no doubt that the laryngoscopy required for LISA is as painful and uncomfortable as that required for tracheal intubation. Therefore, appropriate measures should be implemented, although the literature on this topic is still limited. Unlike intubation, the maintenance of effective respiratory activity is essential for this procedure, making it difficult to adjust the level of sedation/analgesia and proscribing the use of any paralytic.

3.3.2/ Question 2: Can IV opioids be used as a premedication prior to LISA in neonates?

Statement: The experts suggest to consider IV fentanyl as a possible premedication before LISA in neonates (expert opinion).

Precautions related to gestational age: The neonates included in the 2 assessed randomized trials evaluating the use of fentanyl had gestational ages from 28⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks.

Precautions on hemodynamic status: No data are available on this point.

Rationale (supplementary Table 8): Only one randomized trial evaluated the efficacy of a single dose of fentanyl 1 µg/kg IV (n=17) given before surfactant instillation by the LISA method vs no treatment (n=17), in neonates born between 28 and 33⁺⁶ weeks (84). A randomized trial evaluated the efficacy of the MIST procedure after administration of fentanyl (1 µg/kg) compared with

intubation before intra-tracheal instillation of surfactant in 45 newborns born between 32 and 36⁺⁶ weeks of gestation with respiratory distress syndrome (90).

LISA failure: Failure of the procedure was defined as intubation within 72h of the procedure and was not significantly increased by fentanyl administration in the randomized trial versus no treatment (84). The rate of intubation within 72 hours in the MIST group in the other study was 29% (90).

Number of attempts: The number of laryngoscopy attempts to perform LISA was not significantly changed by premedication in these 2 studies (84, 90).

Duration of the procedure: These 2 studies did not evaluate the duration of the procedure.

Hypoxia: Both studies evaluated the occurrence of desaturations (84, 90). The randomized study comparing fentanyl vs no treatment did not find a significant difference in the frequency of desaturations (84). In the MIST vs intubation study, 100% of children in the MIST group had desaturation <80% (90).

Bradycardia: Only the randomized study comparing fentanyl vs no treatment assessed the frequency of bradycardia without finding a significant difference between the premedicated and control groups (84).

Hypotension: Only the randomized study comparing fentanyl vs no treatment assessed blood pressure during the LISA procedure (84). No significant difference was observed between the premedicated and control groups.

Procedure conditions: Only the randomized study comparing fentanyl vs no treatment assessed patient comfort during the procedure using the R-PIPP scale (86). This scale was significantly improved by premedication (84). In the study comparing fentanyl vs no treatment the rates of intubation during the procedure were not significantly different between the premedicated and control groups (84). In the MIST vs intubation study, 2 out of 24 (8.3%) cases of chest rigidity were observed in the MIST procedure group requiring intubation during the procedure (90).

Additional information: According to several declarative surveys, opiates, and in particular fentanyl, are frequently used in several countries as premedication before LISA (18, 20, 91). A retrospective study reported a rate of chest rigidity or apnea requiring intubation of 5% (5/101) (92).

Summary (low LoE): The use of opioids as premedication before LISA seems feasible in preterm neonates older than 28 weeks of gestation. As with intubation, the use of morphine does not seem appropriate because of its pharmacokinetic characteristics. Fentanyl is the only opioid that has been evaluated in a randomized trial. Nevertheless, the efficacy and safety of opioids in this indication are insufficiently documented. Other premedication modalities should be considered before using opioids.

3.3.3/ Question 3: Can IV propofol be used as a premedication prior to LISA in neonates?

Statement: Propofol should probably be considered as a possible premedication prior to LISA in neonates (discretionary recommendation).

Precautions related to gestational age: The only randomized trial included neonates from 26 to 37 weeks of gestation. Cohorts report the use of propofol in neonates < 26 weeks of gestation.

Precautions on hemodynamic status: Contraindication in case of hemodynamic instability or hypotension.

Rationale (supplementary Table 9): Only one randomized study compared propofol (n=42) with no sedation (n=36) for LISA (83).

LISA failure: The intubation rate was not significantly increased by propofol (83).

Number of attempts: The number of laryngoscopy attempts for LISA was not significantly modified by propofol (83).

Duration of the procedure: The duration of the procedure was not significantly modified by propofol (83).

Hypoxia: The frequency of desaturations was significantly increased in the propofol group (83).

Bradycardia: The frequency of bradycardia was not significantly modified by propofol (83).

Hypotension: The mean arterial pressure and the frequency of arterial hypotension were not significantly modified by propofol (83).

Pain and comfort: Patient comfort during the procedure, assessed by the COMFORTneo scale (85), was significantly improved by propofol (83).

In-hospital mortality and morbidity: No increase in in-hospital adverse events was observed in the propofol group (83).

Additional information: The effectiveness of propofol on the comfort of neonates was found in 2 observational studies (93, 94). No long-term follow-up study is available.

Summary (moderate LoE): propofol appears to be effective on comfort/pain and fairly well tolerated for the LISA procedure, except for the increase in desaturations. Nevertheless, the data are still insufficient to advocate its use with a high level of evidence.

3.3.4/ Question 4: Can IV ketamine be used as a premedication in neonates prior to LISA?

Statement: The experts suggest that ketamine should be considered as a possible premedication before LISA in neonates (expert opinion).

Precautions related to gestational age: Cohort studies report the use of ketamine in premature neonates < 30 weeks of gestation.

Precautions on hemodynamic status: No specific data available. Ketamine is used in routine practice in older children and adults in case of hemodynamic instability.

Rationale: No randomized trial has evaluated ketamine before LISA in neonates. A cohort study compared the use of ketamine (n=52) and propofol (n=62) without demonstrating a significant difference in the need for subsequent intubation up to 2 h after LISA (93). There was also no difference in the frequency of occurrence of hypotension in this cohort comparing ketamine (0.5 to 1 mg/kg IV) with propofol (1 to 2 mg/kg). A prospective study evaluated the efficacy and tolerability of ketamine (0.5 mg/kg increments, median cumulative dose 1.5 mg/kg) with atropine (15 µg/kg) in 29 very preterm neonates before LISA (95). Pain scores were mostly low but the rate of respiratory adverse events was quite high with 24% intubation required before LISA. No long-term follow-up studies are available.

Summary (very low LoE): Ketamine appears to be effective on comfort/pain for the LISA procedure. Its respiratory tolerance appears to be dose-dependent. Other sedation-analgesia modalities should be considered before using this molecule.

3.4/ Premedication before laryngeal mask insertion in neonates

3.4.1/ Question 1: Should premedication be performed in neonates before inserting a laryngeal mask except for immediate life-threatening emergencies?

Statement: The experts suggest, as for tracheal intubation, to use premedication before the insertion of a laryngeal mask in neonates (expert opinion).

Precautions related to gestational age: Precautions related to the limits of the device (rather after 34 weeks of gestation and >1500g), then to those of the molecules retained for premedication.

Precautions on hemodynamic status: According to the chosen molecules.

Rationale: The laryngeal mask is a supra-glottic medical device whose application and maintenance are probably stressful, uncomfortable and are probably accompanied by side effects comparable to those of an awake intubation. A few studies comparing laryngeal mask to tracheal intubation for surfactant instillation (96), or in case of failure of tracheal intubation (97), have shown the feasibility of the procedure during resuscitation in the delivery room. In addition, the laryngeal mask has been included in the ERC and AHA algorithms for the management of neonatal resuscitation (98, 99). There are no studies comparing the use of a laryngeal mask with or without premedication in neonates.

Summary (very low LoE): the current data in the literature are insufficient to recommend a premedication protocol for the application of a laryngeal mask in neonates, but this is widely performed by resuscitation and anesthesia teams who have experience in the use of the laryngeal mask in neonates. The experts therefore propose that a premedication regimen identical to that which would be chosen for tracheal intubation be carried out.

3.5/ Administration of atropine before upper airways access in neonates

3.5.1/ Question 1: Should neonates receive atropine prior to tracheal intubation other than in an immediate life-threatening situation?

Statement: The experts suggest that atropine should be administered either preventively, particularly when a depolarizing muscle-blocker is used, or in the event of bradycardia during tracheal intubation outside of an immediate life-threatening emergency (Expert opinion).

Precautions related to gestational age: No specific data available

Precautions on hemodynamic status: Probably to be avoided in case of pre-existing tachycardia.

Rationale: A randomized, controlled trial compared 3 modalities of premedication: atropine alone (n=10) vs atropine + pancuronium (n=10) vs no premedication (n=10) (1). Although it is currently not recommended to perform awake intubation or to use muscle blockers without analgesia or sedation, this study found a smaller decrease in heart rate in the atropine groups. This effect was more pronounced when atropine was combined with a muscle blocker (pancuronium).

Additional information: Seven randomized studies evaluated various combinations of morphine and muscle blocker with atropine for tracheal intubation against various comparators: atropine + fentanyl + rocuronium (n=20) vs atropine + fentanyl (n=24) (48) ; atropine + fentanyl + mivacurium (n=21) vs atropine + fentanyl (n=29) (44); atropine + fentanyl + suxamethonium (n=15) vs atropine + remifentanil (n=15) (46); atropine + morphine + suxamethonium (n=30) vs propofol (n=33) (45) ; atropine + morphine + suxamethonium (n=10) vs no treatment (n=10) (36); atropine + sufentanil + atracurium (n=82) vs atropine + propofol (n=89) (49); glycopyrrolate + thiopental + remifentanil + suxamethonium (n=17) vs atropine + morphine (n=17) (47). Bradycardia could occur despite the use of atropine. None of these studies were designed to investigate the effect of atropine alone. No serious adverse effects related to its use in combination with sedative and/or analgesic drugs have been reported. A cohort study including 153 neonates, 79 of whom received atropine prior to critical care intubation, reported no impact on mortality (100).

Summary (very low LoE): There is no argument for or against the routine use of atropine before neonatal intubation. Because of the known vagal hyperreactivity in neonates, experts believe it is

reasonable to administer atropine preventively or to prepare atropine for injection if bradycardia occurs during the procedure.

3.5.2/ Question 2: Should neonates receive atropine prior to LISA?

Statement: The experts suggest that atropine should be administered preventively or in the event of bradycardia in neonates during LISA (Expert opinion).

Precautions related to gestational age: No specific data available

Precautions on hemodynamic status: Probably to be avoided in case of pre-existing tachycardia.

Rationale: No randomized study has evaluated atropine in neonates prior to LISA. The only randomized study of premedication before LISA did not include atropine (83). In observational studies, 2 combined atropine with an anesthetic (propofol (n=35) (101) or ketamine (n=29) (95)) and two used an anesthetic without atropine (propofol (n=23) or no treatment (n=23) (94); propofol (n=62) or ketamine (n=52) (93)). No serious adverse events associated with the use or no-use of atropine were reported in these studies.

Summary (very low LoE): There is no argument for or against the routine use of atropine before LISA. Because of the known vagal hyperreactivity in neonates, the experts believe that it is reasonable to administer atropine preventively or to prepare atropine for injection in case of bradycardia during the procedure.

3.5.3/ Question 3: Should neonates receive atropine before a laryngeal mask insertion except in an immediate life-threatening situation?

Statement: The experts suggest administering atropine preventively or in the event of bradycardia when a laryngeal mask is inserted, as in the case of tracheal intubation or LISA (Expert opinion).

Precautions related to gestational age: No specific data available

Precautions on hemodynamic status: Probably to be avoided in case of pre-existing tachycardia.

Rationale: No randomized study has evaluated atropine in neonates prior to laryngeal mask insertion. The experts therefore propose to extrapolate what is done during other laryngoscopies.

Summary (very low LoE): There is no argument for or against the routine use of atropine before laryngeal mask insertion in neonates. Because of the known vagal hyperreactivity in neonates, the experts believe that it is reasonable to administer atropine preventively or to prepare atropine for injection in case of bradycardia during the procedure.

4/ DOSES

Table 3 summarizes the recommended doses for the vagolytic agent, muscle-blockers and opioids discussed in this document, according to indication and gestational age. Table 4 summarizes the recommended doses for the sedatives and anesthetics discussed in this document, according to indication and gestational age. These data are based on the literature (12, 13, 36, 44-49, 51-53, 68, 69, 71, 81, 83, 84, 90, 94, 101-110). Whenever possible, drugs should be started at a low dose and titrated by small increments so that the minimal effective dose can be administered.

5/ PERSPECTIVES

These good practice statements for premedication before laryngoscopy in neonates are a synthesis of the current literature and should evolve according to future data. In a perspective of constant improvement of practices, other objective parameters should be taken into account that are currently rarely reported in the literature: the conditions of intubation and the pain provoked by the procedure, as well as the long-term outcome of these children. The Acute Neonatal Pain (ANP) (65) or Faceless Acute Neonatal Scale (FANS) (43) can be used to estimate pain. The conditions of intubation, evaluating the infant's tone and reactivity on the one hand, and the relaxation of the jaw, vocal cords opening and thoracic movements during laryngoscopy on the other hand, would make it possible to appreciate the effectiveness or not of the molecules and doses used. The TRACHEA score (14), the Intubation Readiness Score (IRS) (111) and the Viby-Mogensen score (112) are useful tools to measure the depth of sedation of the newborn. Finally, rigorous long-term follow-up of

neonates included in research protocols evaluating premedication should address concerns about the neurodevelopmental effects of sedative and analgesic molecules used (87).

TABLE 3 Proposed doses for possible vagolytics, muscle blockers and opioids for premedication before laryngoscopy.

Molecule	Class	Onset delay	Duration of action	Procedures	Doses according to corrected gestational age		
					<28 weeks	28–32 weeks	>32 weeks
Vagolytic							
Atropine	Vagolytic	1 min	2 h	Intubation	10–20 µg/kg		
				LISA/MIST			
				Laryngeal mask ^a			
Muscle blockers							
Succinylcholine (Suxamethonium)	Muscle blocker (depolarizing)	1 min	3–10 min	Intubation	2 mg/kg		
				LISA/MIST	Not recommended		
				Laryngeal mask ^a	N/A	2 mg/kg	
Atracurium	Muscle blocker (non-depolarizing)	2 min	15–30 min	Intubation	0.3 mg/kg	0.5 mg/kg	
				LISA/MIST	Not recommended		
				Laryngeal mask ^a	0.3 mg/kg	0.5 mg/kg	
Mivacurium	Muscle blocker (non-depolarizing)	1.5–2 min	15–30 min	Intubation	0.2 mg/kg		
				LISA/MIST	Not recommended		
				Laryngeal mask ^a	N/A	0.2 mg/kg	
Rocuronium	Muscle blocker (non-depolarizing)	1–3 min	40–60 min	Intubation	0.5 mg/kg		
				LISA/MIST	Not recommended		
				Laryngeal mask ^a	N/A	0.5 mg/kg	
Opioids							
Fentanyl	Opioid	1.5 min	T½: 9.5 h	Intubation	1–2 µg/kg	2–3 µg/kg	3–4 µg/kg
				LISA/MIST	?	1 µg/kg	
				Laryngeal mask ^a	N/A	2–3 µg/kg	3–4 µg/kg
Sufentanil	Opioid	30–60 s	15–20 min	Intubation	0.1–0.2 µg/kg	0.2–0.3 µg/kg	
				LISA/MIST	?		
				Laryngeal mask ^a	N/A	0.2–0.3 µg/kg	

LISA, less invasive surfactant administration; MIST, minimally invasive surfactant treatment; N/A, not applicable; IV, intravenous; IN, intranasal; T½, half-life.

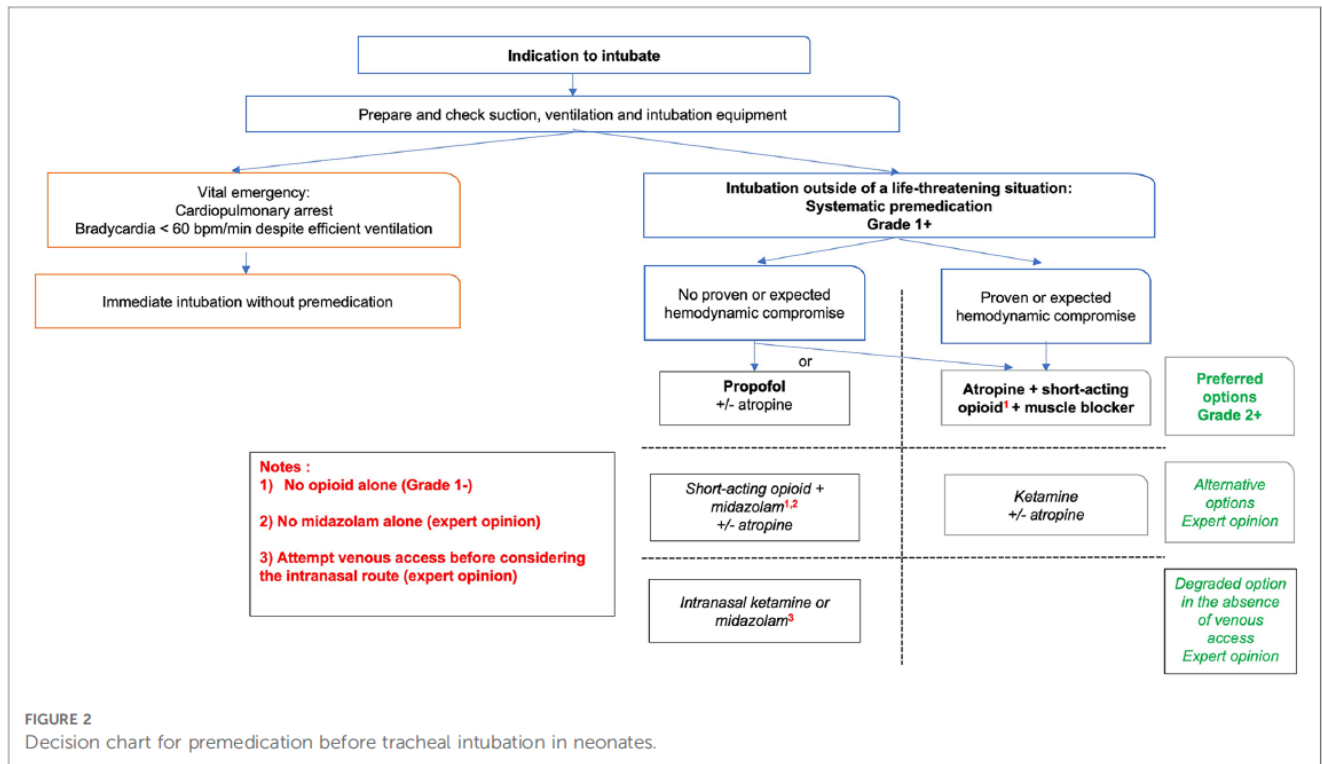
^aIn the absence of published data on premedication for laryngeal mask placement in neonates, these proposals are extrapolations of those made for tracheal intubation.

TABLE 4 Proposed doses for possible sedatives and anesthetics for premedication before laryngoscopy.

Molecule	Class	Onset delay	Duration of action	Procedures	Doses according to corrected gestational age		
					<28 weeks	28–32 weeks	>32 weeks
Ketamine	Sedative/ anesthetic	IV 1– 5 min	IV = 10– 20 min	Intubation	1–2 mg/kg IV 2– 4 mg/kg IN	2–3 mg/kg IV 2– 4 mg/kg IN	3–5 mg/kg IV 2– 4 mg/kg IN
				LISA/MIST	Titration by increments of 0.5 mg/kg Maximum dose 1 mg/kg	Titration by increments of 0.5 mg/kg Maximum dose 1.5 mg/kg	Titration by increments of 0.5 mg/kg Maximum dose 2 mg/kg
				Laryngeal mask ^a	N/A	2–3 mg/kg IV	3–5 mg/kg IV
Propofol	Anesthetic	1 min	T½: 13 min	Intubation	Titration by increments of 1 mg/kg Maximum dose 2 mg/kg	Titration with 1st dose 2 mg/kg If reinjection: 1 mg/kg Maximum dose 4 mg/kg	Titration with 1st dose 2 mg/kg If reinjection: 1 mg/kg Maximum dose 5 mg/kg
				LISA/MIST	Titration by increments of 0.5–1 mg/kg Maximum dose 2 mg/kg	Titration by increments of 0.5–1 mg/kg Maximum dose 2 mg/kg	Titration by increments of 1 mg/kg Maximum dose 2 mg/kg
				Laryngeal mask ^a	N/A	Titration with 1st dose 2 mg/kg If reinjection: 1 mg/kg Maximum dose 4 mg/kg	Titration with 1st dose 2 mg/kg If reinjection: 1 mg/kg Maximum dose 5 mg/kg
Midazolam	Benzodiazepine/ hypnotic	1–2 min (if IN: 5 min)	T½: 6.3 h	Intubation	IV route not recommended 100–200 µg/kg IN	50 µg/kg IV 100–200 µg/kg IN	50–200 µg/kg IV 100–200 µg/kg IN
				LISA/MIST	?	?	?
				Laryngeal mask ^a	N/A	50 µg/kg	50–200 µg/kg

LISA, less invasive surfactant administration; MIST, minimally invasive surfactant treatment; N/A, not applicable; IV, intravenous; IN, intranasal; T½, half-life.

^aIn the absence of published data on premedication for laryngeal mask placement in neonates, these proposals are extrapolations of those made for tracheal intubation.



6/ CONCLUSION

Current knowledge on the physiological effects of awake laryngoscopy in neonates supports routine use of premedication before performing this procedure, whether for intubation (Grade 1+) or LISA (Grade 2+). Evidence regarding premedication for laryngeal mask insertion or routine use of atropine before laryngoscopy is lacking. The summary work carried out has made it possible to formulate good practice statements including premedication with propofol in the absence of proven or expected hemodynamic disorders (Grade 2+) or a combination of opioid + muscle blocker (Grade 2+) for tracheal intubation; and premedication with propofol for LISA (Grade 2+). Figure 2 summarizes these best practice statement for tracheal intubation and includes second-line options based on expert opinion. New research knowledge will allow for future updates of these statements.

7/ Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

8/ Author Contributions

XD and CM were in charge of overall direction and planning and supervised the project.

All authors collected and analyzed the data.

MT performed the statistical analysis.

XD, EW and MT wrote the first draft. All authors provided critical feedback and helped shape the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

9/ Funding

The French Society of neonatology (SFN) covered publication fees but had no influence on the content of the manuscript.

10/ Acknowledgments

The authors are grateful to Mrs Florence Bouriot, Hospices Civils de Lyon, Documentation Centrale.

The authors would like to thank the French Society of Neonatology for its support.

12/ Data Availability Statement

Not applicable.

REFERENCES

1. Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr* (1984) 105(2):303-9. Epub 1984/08/01. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80137-7. PubMed PMID: 6747766.
2. Marshall TA, Deeder R, Pai S, Berkowitz GP, Austin TL. Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. *Crit Care Med* (1984) 12(6):501-3. Epub 1984/06/01. doi: 10.1097/00003246-198406000-00006. PubMed PMID: 6723333.
3. Raju TN, Vidyasagar D, Torres C, Grundy D, Bennett EJ. Intracranial pressure during intubation and anesthesia in infants. *J Pediatr* (1980) 96(5):860-2. Epub 1980/05/01. doi: 10.1016/s0022-3476(80)80558-0. PubMed PMID: 7365587.
4. Carbajal R, Eble B, Anand KJ. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Semin Perinatol* (2007) 31(5):309-17. Epub 2007/10/02. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.006. PubMed PMID: 17905186.
5. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, Finer N, Proudfoot JA, Boutin MA, et al. Intubation Attempts Increase the Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants-A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr* (2016) 177:108-13. Epub 2016/07/30. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.051. PubMed PMID: 27470688.
6. Andersen RD, Greve-Isdahl M, Jylli L. The opinions of clinical staff regarding neonatal procedural pain in two Norwegian neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* (2007) 96(7):1000-3. Epub 2007/03/01. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00190.x. PubMed PMID: 17326758.
7. Porter FL, Wolf CM, Gold J, Lotsoff D, Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics* (1997) 100(4):626-32. Epub 1997/10/02. doi: 10.1542/peds.100.4.626. PubMed PMID: 9310516.
8. Cara DM, Norris AM, Neale LJ. Pain during awake nasal intubation after topical cocaine or phenylephrine/lidocaine spray. *Anaesthesia* (2003) 58(8):777-80. Epub 2003/07/16. doi: 10.1046/j.1365-2044.2003.03264.x. PubMed PMID: 12859470.

9. Holm A, Dreyer P. Intensive care unit patients' experience of being conscious during endotracheal intubation and mechanical ventilation. *Nurs Crit Care* (2017) 22(2):81-8. Epub 2015/07/17. doi: 10.1111/nicc.12200. PubMed PMID: 26178073.
10. Topulos GP, Lansing RW, Banzett RB. The experience of complete neuromuscular blockade in awake humans. *J Clin Anesth* (1993) 5(5):369-74. Epub 1993/09/01. doi: 10.1016/0952-8180(93)90099-z. PubMed PMID: 8105828.
11. Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr* (2019) 108(2):208-17. Epub 2018/10/06. doi: 10.1111/apa.14606. PubMed PMID: 30290021.
12. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Committee on F, Newborn SoA, Pain M. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics* (2010) 125(3):608-15. Epub 2010/02/24. doi: 10.1542/peds.2009-2863. PubMed PMID: 20176672.
13. Barrington K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health* (2011) 16(3):159-71. PubMed PMID: 22379381; PubMed Central PMCID: PMC3077307.
14. Carbajal R, Lode N, Ayachi A, Chouakri O, Henry-Larzul V, Kessous K, et al. Premedication practices for tracheal intubation in neonates transported by French medical transport teams: a prospective observational study. *BMJ open* (2019) 9(11):e034052. Epub 2019/11/16. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034052. PubMed PMID: 31727669; PubMed Central PMCID: PMC6886912.
15. Mari J, Franczia P, Margas W, Rutkowski J, Bebrysz M, Bokiniiec R, et al. International consensus is needed on premedication for non-emergency neonatal intubation after survey found wide-ranging policies and practices in 70 countries. *Acta Paediatr* (2020) 109(7):1369-75. Epub 2019/12/05. doi: 10.1111/apa.15119. PubMed PMID: 31797442.
16. Walter-Nicolet E, Marchand-Martin L, Guellec I, Biran V, Mektari M, Zana-Taieb E, et al. Premedication practices for neonatal tracheal intubation: Results from the EIPPAIN-2 prospective

cohort study and comparison with EIPPAIN-1. *Paediatr Neonatal Pain* (2021) 3(2):46-58. Epub 2022/05/14. doi: 10.1002/pne2.12048. PubMed PMID: 35547594; PubMed Central PMCID: PMC8975199.

17. Walter-Nicolet E, Courtois E, Milesi C, Ancel PY, Beuchee A, Tourneux P, et al. Premedication practices for delivery room intubations in premature infants in France: Results from the EPIPAGE 2 cohort study. *PLoS One* (2019) 14(4):e0215150. Epub 2019/04/11. doi: 10.1371/journal.pone.0215150. PubMed PMID: 30970001; PubMed Central PMCID: PMC6457540.

18. Fernandez C, Boix H, Camba F, Comunas JJ, Castillo F. Less Invasive Surfactant Administration in Spain: A Survey Regarding Its Practice, the Target Population, and Premedication Use. *Am J Perinatol* (2020) 37(3):277-80. Epub 2019/02/05. doi: 10.1055/s-0039-1678534. PubMed PMID: 30716788.

19. Jeffreys E, Hunt K, Dassios T, Greenough A. UK survey of less invasive surfactant administration. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2019) 104(5):F567. Epub 2019/02/13. doi: 10.1136/archdischild-2018-316466. PubMed PMID: 30745315.

20. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *Eur J Pediatr* (2017) 176(2):147-54. Epub 2016/12/13. doi: 10.1007/s00431-016-2812-9. PubMed PMID: 27942865.

21. Krajewski P, Szpecht D, Hozejowski R. Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2020):1-5. Epub 2020/12/29. doi: 10.1080/14767058.2020.1863365. PubMed PMID: 33356691.

22. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol* (2019) 39(3):426-32. Epub 2019/01/13. doi: 10.1038/s41372-018-0302-9. PubMed PMID: 30635595.

23. Al Ali RA, Gautam B, Miller MR, Coulson S, Yuen D. Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration Versus Standard Treatment Methods in Preterm Neonates with Respiratory Distress

Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol* (2021). Epub 2021/02/01. doi: 10.1055/s-0041-1722953. PubMed PMID: 33517565.

24. Muniraman HK, Yaari J, Hand I. Premedication Use Before Nonemergent Intubation in the Newborn Infant. *Am J Perinatol* (2015) 32(9):821-4. doi: 10.1055/s-0034-1543987. PubMed PMID: 25607227.

25. Enders J, Gebauer C, Pulzer F, Robel-Tillig E, Knupfer M. Analgosedation with low-dose morphine for preterm infants with CPAP: risks and benefits. *Acta Paediatr* (2008) 97(7):880-3. Epub 2008/05/21. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00815.x. PubMed PMID: 18489625.

26. van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD. Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate* (2006) 90(3):197-202. Epub 2006/05/24. doi: 10.1159/000093489. PubMed PMID: 16717443.

27. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth* (2010) 20(7):605-11. Epub 2010/07/21. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03330.x. PubMed PMID: 20642659.

28. Kingma PS. Is premedication for intubation of preterm infants the right choice? *J Pediatr* (2011) 159(6):883-4. Epub 2011/09/02. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.039. PubMed PMID: 21880330; PubMed Central PMCID: PMC3870857.

29. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol* (2012) 71(3):385-96. Epub 2012/03/01. doi: 10.1002/ana.22267. PubMed PMID: 22374882; PubMed Central PMCID: PMC3760843.

30. Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, Corsini I, Leonardi V, Lunardi C, et al. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr* (2018) 107(5):784-90. Epub 2018/01/18. doi: 10.1111/apa.14222. PubMed PMID: 29341252.

31. Ranger M, Chau CM, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*

(2013) 8(10):e76702. Epub 2013/11/10. doi: 10.1371/journal.pone.0076702. PubMed PMID: 24204657; PubMed Central PMCID: PMC3800011.

32. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res* (2014) 75(5):584-7. Epub 2014/02/07. doi: 10.1038/pr.2014.16. PubMed PMID: 24500615; PubMed Central PMCID: PMC3992189.

33. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* (2008) 336(7650):924-6. Epub 2008/04/26. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. PubMed PMID: 18436948; PubMed Central PMCID: PMC335261.

34. Bhutada A, Sahni R, Rastogi S, Wung JT. Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2000) 82(1):F34-7. Epub 2000/01/15. doi: 10.1136/fn.82.1.f34. PubMed PMID: 10634839; PubMed Central PMCID: PMC1721021.

35. Attardi DM, Paul DA, Tuttle DJ, Greenspan JS. Premedication for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2000) 83(2):F161. Epub 2000/09/30. doi: 10.1136/fn.83.2.f160c. PubMed PMID: 11012274; PubMed Central PMCID: PMC1721146.

36. Oei J, Hari R, Butha T, Lui K. Facilitation of neonatal nasotracheal intubation with premedication: a randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health* (2002) 38(2):146-50. Epub 2002/05/29. doi: 10.1046/j.1440-1754.2002.00726.x. PubMed PMID: 12030995.

37. Lemyre B, Doucette J, Kalyn A, Gray S, Marrin ML. Morphine for elective endotracheal intubation in neonates: a randomized trial [ISRCTN43546373]. *BMC Pediatr* (2004) 4:20. Epub 2004/10/06. doi: 10.1186/1471-2431-4-20. PubMed PMID: 15461825; PubMed Central PMCID: PMC524358.

38. Hassid S, Nicaise C, Michel F, Vialet R, Thomachot L, Lagier P, et al. Randomized controlled trial of sevoflurane for intubation in neonates. *Paediatr Anaesth* (2007) 17(11):1053-8. Epub 2007/09/28. doi: 10.1111/j.1460-9592.2007.02214.x. PubMed PMID: 17897270.

39. Badiee Z, Vakiliamini M, Mohammadzadeh M. Remifentanil for endotracheal intubation in premature infants: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract* (2013) 2(2):75-82. Epub

2013/04/01. doi: 10.4103/2279-042X.117387. PubMed PMID: 24991608; PubMed Central PMCID: PMCPMC4076902.

40. Badiee Z, Zandi H, Armanian A, Sadeghnia A, Barekatin B. Premedication with intravenous midazolam for neonatal endotracheal intubation: A double blind randomized controlled trial. *J Res Med Sci* (2021) 26:57. Epub 2021/11/04. doi: 10.4103/jrms.JRMS_546_19. PubMed PMID: 34729065; PubMed Central PMCID: PMCPMC8506249.

41. Barrington KJ, Finer NN, Etches PC. Succinylcholine and atropine for premedication of the newborn infant before nasotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* (1989) 17(12):1293-6. Epub 1989/12/01. doi: 10.1097/00003246-198912000-00009. PubMed PMID: 2686934.

42. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* (1996) 12(1):13-22. PubMed PMID: 8722730.

43. Milesi C, Cambonie G, Jacquot A, Barbotte E, Mesnage R, Masson F, et al. Validation of a neonatal pain scale adapted to the new practices in caring for preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2010) 95(4):F263-6. Epub 2009/02/18. doi: 10.1136/adc.2008.144758. PubMed PMID: 19221401.

44. Roberts KD, Leone TA, Edwards WH, Rich WD, Finer NN. Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium. *Pediatrics* (2006) 118(4):1583-91. Epub 2006/10/04. doi: 10.1542/peds.2006-0590. PubMed PMID: 17015550.

45. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* (2007) 119(6):e1248-55. Epub 2007/05/09. doi: 10.1542/peds.2006-2708. PubMed PMID: 17485450.

46. Choong K, AlFaleh K, Doucette J, Gray S, Rich B, Verhey L, et al. Remifentanyl for endotracheal intubation in neonates: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2010) 95(2):F80-4. Epub 2010/03/17. doi: 10.1136/adc.2009.167338. PubMed PMID: 20231228.

47. Norman E, Wikstrom S, Hellstrom-Westas L, Turpeinen U, Hamalainen E, Fellman V. Rapid sequence induction is superior to morphine for intubation of preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* (2011) 159(6):893-9 e1. Epub 2011/07/30. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.003. PubMed PMID: 21798556.
48. Feltman DM, Weiss MG, Nicoski P, Sinacore J. Rocuronium for nonemergent intubation of term and preterm infants. *J Perinatol* (2011) 31(1):38-43. Epub 2010/06/12. doi: 10.1038/jp.2010.74. PubMed PMID: 20539274.
49. Durrmeyer X, Breinig S, Claris O, Tourneux P, Alexandre C, Saliba E, et al. Effect of Atropine With Propofol vs Atropine With Atracurium and Sufentanil on Oxygen Desaturation in Neonates Requiring Nonemergency Intubation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2018) 319(17):1790-801. Epub 2018/05/02. doi: 10.1001/jama.2018.3708. PubMed PMID: 29715354; PubMed Central PMCID: PMC6583687.
50. Barrington KJ, Byrne PJ. Premedication for neonatal intubation. *Am J Perinatol* (1998) 15(4):213-6. Epub 1998/06/13. doi: 10.1055/s-2007-993928. PubMed PMID: 9565215.
51. Lemyre B, Cheng R, Gaboury I. Atropine, fentanyl and succinylcholine for non-urgent intubations in newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2009) 94(6):F439-42. Epub 2009/03/25. doi: 10.1136/adc.2008.146068. PubMed PMID: 19307222.
52. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr* (2014) 14(1):120. PubMed PMID: doi:10.1186/1471-2431-14-120.
53. Dempsey EM, Al Hazzani F, Faucher D, Barrington KJ. Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2006) 91(4):F279-82. Epub 2006/02/09. doi: 10.1136/adc.2005.087213. PubMed PMID: 16464937; PubMed Central PMCID: PMC6583687.
54. Ozawa Y, Ades A, Foglia EE, DeMeo S, Barry J, Sawyer T, et al. Premedication with neuromuscular blockade and sedation during neonatal intubation is associated with fewer adverse

events. *J Perinatol* (2019) 39(6):848-56. Epub 2019/04/04. doi: 10.1038/s41372-019-0367-0.

PubMed PMID: 30940929.

55. Chandrasekharan P, Nrusimha A, Rawat M, Lakshminrusimha S. Using Paralytic as Part of Premedication for Elective Intubation of Premature Neonates May Result in Transient Impairment of Ventilation. *Am J Perinatol* (2018) 35(11):1127-30. Epub 2018/03/07. doi: 10.1055/s-0038-1635092. PubMed PMID: 29510421.

56. Tauzin M, Marchand-Martin L, Lebeaux C, Breinig S, Claris O, Tourneux P, et al. Neurodevelopmental Outcomes after Premedication with Atropine/Propofol vs Atropine/Atracurium/Sufentanil for Neonatal Intubation: 2-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *J Pediatr* (2021) 231:273-7 e3. Epub 2020/12/11. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.001. PubMed PMID: 33301785.

57. Avino D, Zhang WH, De Ville A, Johansson AB. Remifentanil versus morphine-midazolam premedication on the quality of endotracheal intubation in neonates: a noninferiority randomized trial. *J Pediatr* (2014) 164(5):1032-7. Epub 2014/03/04. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.030. PubMed PMID: 24582007.

58. Pereira e Silva Y, Gomez RS, Marcatto Jde O, Maximo TA, Barbosa RF, Simoes e Silva AC. Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2007) 92(4):F293-4. Epub 2006/11/01. doi: 10.1136/adc.2006.105262. PubMed PMID: 17074784; PubMed Central PMCID: PMCPMC2675432.

59. Penido MG, de Oliveira Silva DF, Tavares EC, Silva YP. Propofol versus midazolam for intubating preterm neonates: a randomized controlled trial. *J Perinatol* (2011) 31(5):356-60. Epub 2011/01/22. doi: 10.1038/jp.2010.135. PubMed PMID: 21252962.

60. Welzing L, Kribs A, Huenseler C, Eifinger F, Mehler K, Roth B. Remifentanil for INSURE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Paediatr* (2009) 98(9):1416-20. Epub 2009/06/03. doi: 10.1111/j.0803-5253.2009.01364.x. PubMed PMID: 19485954.

61. de Kort EH, Hanff LM, Roofthoof D, Reiss IK, Simons SH. Insufficient Sedation and Severe Side Effects after Fast Administration of Remifentanil during INSURE in Preterm Newborns. *Neonatology* (2017) 111(2):172-6. Epub 2016/10/28. doi: 10.1159/000450536. PubMed PMID: 27788524.
62. Chollat C, Maroni A, Aubelle MS, Guillier C, Patkai J, Zana-Taieb E, et al. Efficacy and Safety Aspects of Remifentanil Sedation for Intubation in Neonates: A Retrospective Study. *Front Pediatr* (2019) 7(450):450. Epub 2019/12/04. doi: 10.3389/fped.2019.00450. PubMed PMID: 31788457; PubMed Central PMCID: PMC6853995.
63. van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS. Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther* (1992) 19(4):191-5. Epub 1992/01/01. doi: 10.1159/000457484. PubMed PMID: 1364197.
64. Pacifici GM. Clinical pharmacology of midazolam in neonates and children: effect of disease—a review. *Int J Pediatr* (2014) 2014:309342. Epub 2014/04/04. doi: 10.1155/2014/309342. PubMed PMID: 24696691; PubMed Central PMCID: PMC3948203.
65. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pediatr* (1997) 4(7):623-8. Epub 1997/07/01. doi: 10.1016/s0929-693x(97)83360-x. PubMed PMID: 9295899.
66. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* (1993) 12(6):59-66. Epub 1993/09/01. PubMed PMID: 8413140.
67. Caldwell CD, Watterberg KL. Effect of premedication regimen on infant pain and stress response to endotracheal intubation. *J Perinatol* (2015) 35(6):415-8. doi: 10.1038/jp.2014.227. PubMed PMID: 25569679.
68. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol* (2021) 41(3):383-95. Epub 2020/12/01. doi: 10.1038/s41372-020-00878-7. PubMed PMID: 33250515; PubMed Central PMCID: PMC7700106.

69. Smits A, Thewissen L, Caicedo A, Naulaers G, Allegaert K. Propofol Dose-Finding to Reach Optimal Effect for (Semi-)Elective Intubation in Neonates. *J Pediatr* (2016) 179:54-60 e9. Epub 2016/09/07. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.049. PubMed PMID: 27597733.
70. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* (1992) 17(1):95-109. Epub 1992/02/01. doi: 10.1093/jpepsy/17.1.95. PubMed PMID: 1545324.
71. Simons SH, van der Lee R, Reiss IK, van Weissenbruch MM. Clinical evaluation of propofol as sedative for endotracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr* (2013) 102(11):e487-92. Epub 2013/07/31. doi: 10.1111/apa.12367. PubMed PMID: 23889264.
72. de Kort EHM, Prins SA, Reiss IKM, Willemsen SP, Andriessen P, van Weissenbruch MM, et al. Propofol for endotracheal intubation in neonates: a dose-finding trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2020) 105(5):489-95. Epub 2020/01/15. doi: 10.1136/archdischild-2019-318474. PubMed PMID: 31932363; PubMed Central PMCID: PMC7547906.
73. Vedrenne-Cloquet M, Breinig S, Dechartres A, Jung C, Renolleau S, Marchand-Martin L, et al. Cerebral Oxygenation During Neonatal Intubation-Ancillary Study of the Prettimeo-Study. *Front Pediatr* (2019) 7:40. Epub 2019/03/19. doi: 10.3389/fped.2019.00040. PubMed PMID: 30881948; PubMed Central PMCID: PMC6407664.
74. Thewissen L, Caicedo A, Dereymaeker A, Van Huffel S, Naulaers G, Allegaert K, et al. Cerebral autoregulation and activity after propofol for endotracheal intubation in preterm neonates. *Pediatr Res* (2018) 84(5):719-25. Epub 2018/09/12. doi: 10.1038/s41390-018-0160-3. PubMed PMID: 30201953.
75. Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev* (2008) (4):CD006268. Epub 2008/10/10. doi: 10.1002/14651858.CD006268.pub2. PubMed PMID: 18843709; PubMed Central PMCID: PMC8988486.
76. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol* (2007) 31(5):303-8. Epub 2007/10/02. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.005. PubMed PMID: 17905185.

77. Dong C, Anand KJ. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett* (2013) 220(1):53-60. Epub 2013/04/10. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.03.030. PubMed PMID: 23566897.
78. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatr* (2013) 102(12):e534-8. Epub 2013/09/11. doi: 10.1111/apa.12413. PubMed PMID: 24015945.
79. Elalouf C, Le Moing AG, Fontaine C, Leke A, Kongolo G, Gondry J, et al. Prospective follow-up of a cohort of preterm infants <33 WG receiving ketamine for tracheal intubation in the delivery room: Neurological outcome at 1 and 2 years. *Arch Pediatr* (2018) 25(4):295-300. Epub 2018/04/10. doi: 10.1016/j.arcped.2018.03.001. PubMed PMID: 29628409.
80. Durrmeyer X, Daoud P, Decobert F, Boileau P, Renolleau S, Zana-Taieb E, et al. Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the epidemiology of procedural pain in neonates study. *Pediatr Crit Care Med* (2013) 14(4):e169-75. Epub 2013/02/27. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182720616. PubMed PMID: 23439457.
81. Milesi C, Baleine J, Mura T, Benito-Castro F, Ferragu F, Thiriez G, et al. Nasal midazolam vs ketamine for neonatal intubation in the delivery room: a randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2018) 103(3):F221-F6. Epub 2017/08/19. doi: 10.1136/archdischild-2017-312808. PubMed PMID: 28818854.
82. Baleine J, Milesi C, Mesnage R, Rideau Batista Novais A, Combes C, Durand S, et al. Intubation in the delivery room: experience with nasal midazolam. *Early Hum Dev* (2014) 90(1):39-43. Epub 2013/12/18. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.10.007. PubMed PMID: 24331827.
83. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan R, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2019) 104(4):F378-F83. Epub 2018/08/03. doi: 10.1136/archdischild-2018-315015. PubMed PMID: 30068669.

84. Sk H, Saha B, Mukherjee S, Hazra A. Premedication with Fentanyl for Less Invasive Surfactant Application (LISA): A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr* (2022) 68(2). Epub 2022/02/25. doi: 10.1093/tropej/fmac019. PubMed PMID: 35201358.
85. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, Guldemond F, de Graaf J, Simons S, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain* (2009) 25(7):607-16. Epub 2009/08/21. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181a5b52a. PubMed PMID: 19692803.
86. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain* (2014) 30(3):238-43. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182906aed. PubMed PMID: 24503979.
87. Chevallier M, Durrmeyer X, Ego A, Debillon T, Group PS. Propofol versus placebo (with rescue with ketamine) before less invasive surfactant administration: study protocol for a multicenter, double-blind, placebo controlled trial (PROLISA). *BMC Pediatr* (2020) 20(1):199. Epub 2020/05/10. doi: 10.1186/s12887-020-02112-x. PubMed PMID: 32384914; PubMed Central PMCID: PMC7206779.
88. Tribolet S, Hennuy N, Snyers D, Lefebvre C, Rigo V. Analgosedation before Less-Invasive Surfactant Administration: A Systematic Review. *Neonatology* (2022) 119(2):137-50. Epub 2022/02/07. doi: 10.1159/000521553. PubMed PMID: 35124678.
89. de Kort E, Kusters S, Niemarkt H, van Pul C, Reiss I, Simons S, et al. Quality assessment and response to less invasive surfactant administration (LISA) without sedation. *Pediatr Res* (2020) 87(1):125-30. Epub 2019/08/27. doi: 10.1038/s41390-019-0552-z. PubMed PMID: 31450233; PubMed Central PMCID: PMC7223491.
90. Olivier F, Nadeau S, Belanger S, Julien AS, Masse E, Ali N, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatr Child Health* (2017) 22(3):120-4. Epub 2018/02/27. doi: 10.1093/pch/pxx033. PubMed PMID: 29479196; PubMed Central PMCID: PMC5804903.

91. Bhayat S, Kaur A, Premadeva I, Reynolds P, Gowda H. Survey of less Invasive Surfactant Administration in England, slow adoption and variable practice. *Acta Paediatr* (2020) 109(3):505-10. Epub 2019/09/01. doi: 10.1111/apa.14995. PubMed PMID: 31471992.
92. Bensouda B, St-Hilaire M, Mandel R, Barbier A, Ali N. Implementation of less-invasive surfactant administration in a Canadian neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr* (2022) 29(6):444-7. Epub 20220603. doi: 10.1016/j.arcped.2022.05.010. PubMed PMID: 35667998.
93. Brotelande C, Milesi C, Combes C, Durand S, Badr M, Cambonie G. Premedication with ketamine or propofol for less invasive surfactant administration (LISA): observational study in the delivery room. *Eur J Pediatr* (2021) 180(9):3053-8. Epub 2021/05/07. doi: 10.1007/s00431-021-04103-1. PubMed PMID: 33954805.
94. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, Te Pas A. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology* (2016) 109(4):308-13. Epub 2016/02/26. doi: 10.1159/000443823. PubMed PMID: 26907795.
95. Bourgoin L, Caeymaex L, Decobert F, Jung C, Danan C, Durrmeyer X. Administering atropine and ketamine before less invasive surfactant administration resulted in low pain scores in a prospective study of premature neonates. *Acta Paediatr* (2018) 107(7):1184-90. Epub 2018/03/14. doi: 10.1111/apa.14317. PubMed PMID: 29532502.
96. Pinheiro JM, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol* (2016) 36(3):196-201. Epub 2015/12/04. doi: 10.1038/jp.2015.177. PubMed PMID: 26633145.
97. Qureshi MJ, Kumar M. Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* (2018) 3:CD003314. Epub 2018/03/16. doi: 10.1002/14651858.CD003314.pub3. PubMed PMID: 29542112; PubMed Central PMCID: PMC6494187.
98. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rudiger M, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at

- birth. *Resuscitation* (2021) 161:291-326. Epub 2021/03/29. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.014. PubMed PMID: 33773829.
99. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* (2020) 142(16_suppl_2):S524-S50. Epub 2020/10/22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000902. PubMed PMID: 33081528.
100. Jones P, Peters MJ, Pinto da Costa N, Kurth T, Alberti C, Kessous K, et al. Atropine for critical care intubation in a cohort of 264 children and reduced mortality unrelated to effects on bradycardia. *PLoS One* (2013) 8(2):e57478. Epub 2013/03/08. doi: 10.1371/journal.pone.0057478. PubMed PMID: 23468997; PubMed Central PMCID: PMC3585379.
101. Descamps CS, Chevallier M, Ego A, Pin I, Epiard C, Debillon T. Propofol for sedation during less invasive surfactant administration in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2017) 102(5):F465. Epub 2017/05/10. doi: 10.1136/archdischild-2017-312791. PubMed PMID: 28483817.
102. VanLooy JW, Schumacher RE, Bhatt-Mehta V. Efficacy of a premedication algorithm for nonemergent intubation in a neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* (2008) 42(7):947-55. Epub 2008/07/03. doi: 10.1345/aph.1K665. PubMed PMID: 18594052.
103. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *Br J Anaesth* (1996) 77(2):203-7. Epub 1996/08/01. doi: 10.1093/bja/77.2.203. PubMed PMID: 8881626.
104. Weber F, Wulf H, Gruber M, Biallas R. S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children. *Paediatr Anaesth* (2004) 14(12):983-8. Epub 2004/12/17. doi: 10.1111/j.1460-9592.2004.01358.x. PubMed PMID: 15601346.
105. Malinovsky JM, Lejus C, Servin F, Lepage JY, Le Normand Y, Testa S, et al. Plasma concentrations of midazolam after i.v., nasal or rectal administration in children. *Br J Anaesth* (1993) 70(6):617-20. Epub 1993/06/01. doi: 10.1093/bja/70.6.617. PubMed PMID: 8329252.

106. Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R, Naulaers G, Murat I. Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol. *Paediatr Anaesth* (2007) 17(11):1028-34. PubMed PMID: 17897267.
107. Allegaert K, Peeters MY, Verbesselt R, Tibboel D, Naulaers G, de Hoon JN, et al. Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth* (2007) 99(6):864-70. PubMed PMID: 17965417.
108. Shah PS, Shah VS. Propofol for procedural sedation/anaesthesia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* (2011) 3:CD007248. Epub 2011/03/18. doi: 10.1002/14651858.CD007248.pub2. PubMed PMID: 21412900.
109. Kort EHM, Twisk JWR, t Verlaat EPG, Reiss IKM, Simons SHP, Weissenbruch MM. Propofol in neonates causes a dose-dependent profound and protracted decrease in blood pressure. *Acta Paediatr* (2020) n/a(n/a). doi: 10.1111/apa.15282.
110. Gupta B, Mishra P. A systematic review and meta-analysis of the use of succinylcholine to facilitate tracheal intubation in neonates. *Ain-Shams J Anesthesiol* (2021) 13(1):68. doi: 10.1186/s42077-021-00185-z.
111. de Kort EHM, Andriessen P, Reiss IKH, van Dijk M, Simons SHP. Evaluation of an Intubation Readiness Score to Assess Neonatal Sedation before Intubation. *Neonatology* (2019) 115(1):43-8. Epub 2018/10/03. doi: 10.1159/000492711. PubMed PMID: 30278443.
112. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* (1996) 40(1):59-74. Epub 1996/01/01. doi: 10.1111/j.1399-6576.1996.tb04389.x. PubMed PMID: 8904261.

SYNTHESE – IMPLICATION POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

L'ensemble de ces études nous montre que, malgré des connaissances de plus en plus importantes sur la douleur du nouveau-né et ses conséquences négatives immédiates et à long terme, sa prise en charge peut, et doit, encore s'améliorer. Une des raisons avancées pour une prise en charge non optimale de la douleur est la crainte des effets adverses, en particulier neurodéveloppementaux, des médicaments antalgiques et sédatifs. La fréquente non-réalisation d'une sédo-analgésie avant une laryngoscopie illustre bien le fréquent dilemme des soignants : la balance bénéfices-risques d'un traitement préventif pour un geste de courte durée (Sweet et al., 2023).

Exposition aux antalgiques, sédatifs et anesthésiques en période néonatale

Les effets négatifs des opiacés et du midazolam sur le neurodéveloppement, mis en exergue par la littérature récente (Luzzati et al., 2023; Puia-Dumitrescu et al., 2021; Selvanathan et al., 2023) n'ont pas été confirmés par l'analyse du neurodéveloppement à 5 ½ ans des enfants exposés de la cohorte EPIPAGE-2.

Notre étude a plusieurs forces :

- Le nombre d'enfants inclus et évalués à 5 ½ ans était supérieur à 3000, ce qui n'était pas le cas des trois études précédemment citées, lui conférant une puissance statistique supérieure. Les deux autres analyses secondaires d'EPIPAGE-1 (Roze et al., 2008) et EPIPAGE-2 (de Tristan et al., 2021), à 5 ans et à 2 ans respectivement, des enfants exposés à des morphiniques et/ou des sédatifs en période néonatale, et qui portaient aussi sur un nombre important d'enfants, n'avaient pas non plus montré d'association entre une exposition précoce et/ou prolongée à ces médicaments, et le neurodéveloppement ultérieur.

Le design (en population ou sur échantillon) et la puissance des études sont des facteurs à prendre en compte pour interpréter les conclusions de chaque étude.

- Le suivi à 5 ½ ans était planifié, organisé et standardisé ce qui a permis d'avoir une évaluation homogène de la population étudiée (Lorthe et al., 2021).
- Les résultats sont concordants dans les trois analyses : en cas complets, après imputation, et après appariement de la cohorte des 27-31 SA sur le score de propension.
- La prise en compte des facteurs de confusion connus pour être délétères sur le neurodéveloppement et rarement pris en compte dans les études précédentes : les facteurs psychosociaux, maternels notamment (Pierrat et al., 2017; Pierrat et al., 2021), les comorbidités sévères survenant durant le séjour en néonatalogie, entérocolite ulcéronécrosante, sepsis tardif

et dysplasie broncho-pulmonaire sévère en particulier (Adams-Chapman, 2018; Ancel et al., 2015; Kurul et al., 2023; Tréluyer et al., 2022).

- Enfin, les enfants de la cohorte EPIPAGE-2 ont été évalués à un âge plus élevé (5 ½ ans), contrairement aux études antérieures dans lesquelles l'évaluation neuro-psychomotrice était réalisée entre 18 mois et 2 ans d'âge corrigé. L'âge des enfants à l'évaluation est probablement un facteur important à prendre en compte lorsque l'on évalue le développement cognitif, et que l'on lit les études qui les rapportent (van den Bosch et al., 2022; van den Bosch, van Dijk, Tibboel, & de Graaff, 2017). La plasticité et la maturation cérébrales très importantes à ces âges de la vie permettent un développement des compétences de l'enfant évalué à des temps différents (Ismail, Fatemi, & Johnston, 2017).

Notre étude a aussi plusieurs limites :

- La plus importante est certainement le peu de données facilement exploitables sur les doses et/ou les durées cumulées d'exposition aux opiacés et au midazolam, de même que la raison de l'exposition et le score de douleur concomitant (gestes douloureux, douleur continue, etc.). Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, un nombre de gestes douloureux important peut être associé à un moins bon neurodéveloppement ultérieur par des atteintes thalamiques, cérébelleuses, hippocampique ou du tractus corticospinal (E. G. Duerden et al., 2018; E. G. Duerden et al., 2022; Emma G. Duerden et al., 2016; J. G. Zwicker et al., 2013; Jill G. Zwicker et al., 2016). De même, des doses cumulées plus importantes de médicaments peuvent être associées à un moins bon neurodéveloppement (Luzzati et al., 2023; Puia-Dumitrescu et al., 2021; Selvanathan et al., 2023). Dans l'étude de Puia, une exposition courte de moins de 7 jours n'était pas associée à un moins bon neurodéveloppement par rapport aux non exposés (Puia-Dumitrescu et al., 2021). Dans l'étude de Luzzati, le QI global et le QI de performance étaient significativement plus bas si la dose cumulée de morphine était plus élevée (Luzzati et al., 2023). Une des différences entre notre étude et celles qui montrent une association négative pourrait être liée à une différence de durée et/ou de doses cumulées de ces médicaments (Tauzin et al., 2022).
- Le nombre de données manquantes pour le critère de jugement principal (neurodéveloppement à 5 ½ ans) était de 40%, mais ceci a été contrôlé par la comparaison des caractéristiques des suivis et des non suivis qui étaient comparables notamment pour l'exposition, et par l'imputation multiple.

EPIPAGE-2 est une cohorte en population dont les modalités de recrutement donnent à notre échantillon une bonne représentativité des nouveau-nés inclus et des pratiques en France en 2011. Les cohortes EIPPAIN-1 et EIPPAIN-2, constituées à six ans d'intervalle, ont montré peu d'amélioration des pratiques entre les deux périodes, notamment pour la sédo-analgésie avant une intubation trachéale (Durrmeyer et al., 2013; E. Walter-Nicolet et al., 2021). Les autres études épidémiologiques réalisées depuis montrent la persistance d'une insuffisance de prise en charge de la douleur en néonatalogie et une grande variabilité des pratiques (Carbajal et al., 2015; Cruz et al., 2016; Foglia et al., 2019; Kyololo et al., 2021; Luo et al., 2023). Une des difficultés est, qu'il n'y a pas, à ma connaissance, de recommandations nationales ou internationales pour la sédo-analgésie continue du nouveau-né en USI.

Même si les pratiques de ventilation ont changé depuis 2011 (plus de recours à la VNI, méthode LISA, etc.) et peut-être aussi certaines caractéristiques néonatales, physiologiques (plus d'extrême prématurité) et psycho-sociales (plus de précarité par exemple) (Néonatalogie, 2023) notamment en France, la nécessité de prévenir et traiter la douleur, elle, n'a pas changé. Il n'y a aucune raison de penser que les mécanismes physiopathologiques liés à la vulnérabilité à la douleur, et aux antalgiques et sédatifs le cas échéant, soient différents entre les nouveau-nés pris en charge en France et ailleurs dans le monde, en 2011 ou de nos jours. Nos données sur le neurodéveloppement à 5 ½ ans après une exposition à ces médicaments sont donc probablement extrapolables. Pour les enfants les plus vulnérables, sans corticothérapie anténatale ou en précarité psychosociale par exemple, agir sur l'environnement de l'enfant, la douleur et ses conséquences est d'autant plus important.

En pratique, la synthèse de nos résultats et ceux des études antérieures, peuvent guider les cliniciens dans ce sens.

S'il n'est plus question aujourd'hui de remettre en cause la prévention et le traitement de la douleur, ceux-ci devraient reposer sur :

- Une sédation-analgésie adéquate, privilégiant les opiacés, et limitant le recours aux benzodiazépines aux nouveau-nés nécessitant réellement une sédation ;
- A la posologie minimale efficace ;
- Pour la durée nécessaire et suffisante ;
- En privilégiant toujours, et en les associant, l'ensemble des moyens non pharmacologiques dont nous disposons : présence nécessaire et continue des parents, peau-à-peau, environnement adapté, succion non nutritive, etc.

La durée d'exposition (plus ou moins de 7 jours par exemple, qui est la plus utilisée dans les études) et/ou la dose cumulée d'opiacés et/ou de sédatifs reçus, pourraient être colligées dans les dossiers de chaque nouveau-né hospitalisé en USI afin de les prendre en compte lors du suivi ultérieur.

Les points suivants n'ont pas été abordés dans cette thèse mais il est aussi nécessaire :

- De limiter le nombre de gestes invasifs réalisés dans nos services aux seuls réellement nécessaires à la prise en charge de l'enfant ;
- D'utiliser une échelle d'évaluation adaptée, permettant de mesurer la douleur et la profondeur de sédation le cas échéant ;
- D'utiliser les adjuvants aux opiacés comme le paracétamol ;
- De réaliser des études sur les nouvelles molécules comme la dexmédétomidine qui est de plus en plus utilisée à visée sédatrice en réanimation néonatale (Ojha, Abramson, & Dorling, 2022). En effet, aucune étude chez l'homme n'a évalué l'impact neurodéveloppemental à long terme de ce médicament pour lequel des études de suivi doivent être rapidement entreprises (Ojha et al., 2022).

Enfin, beaucoup des études réalisées concernent le nouveau-né prématuré. Mais la sédo-analgésie des nouveau-nés à terme pris en charge en USI pour une anoxo-ischémie cérébrale traitée par hypothermie thérapeutique ou une malformation congénitale nécessitant une chirurgie en période néonatale (cardiopathie complexe, hernie de coupole diaphragmatique par exemple) est aussi une préoccupation quotidienne. Ces nouveau-nés à terme ont un cerveau plus mature que celui des nouveau-nés prématurés mais la souffrance cérébrale et/ou les défaillances hémodynamiques fragilisent leur cerveau en développement. La prescription d'opiacés, sédatifs et/ou anesthésiques chez ces patients doit aussi être adaptée, surveillée et les conséquences à long terme évaluées (Gundersen et al., 2021; Ing & Vutskits, 2023; Ji & Karlik, 2022; Lo & Kalish, 2022; Nakhleh-Philippe et al., 2023; Oschman & Rao, 2023).

La recherche en pharmacocinétique et pharmacodynamie doit aussi se poursuivre en néonatalogie afin de prescrire la posologie adaptée à l'âge gestationnel, l'âge postnatal et la sévérité de la maladie.

Sédation-analgésie avant accès aux voies aériennes supérieures

Les deux études que nous avons réalisées sur la sédo-analgésie avant intubation trachéale en salle de naissance et en USI montrent un taux insuffisant de traitement antalgique et sédatif

spécifique avant ce geste. En USI, contrairement à notre hypothèse, le taux de sédo-analgésie spécifique entre 2005 et 2011 a baissé. Malgré un nombre plus important d'enfants recevant une sédo-analgésie continue entre 2005 et 2011, 25% de nouveau-nés n'avaient aucun traitement antalgique ou sédatif pour ce geste dans cette cohorte de nouveau-nés. Pourtant, 68% des intubations étaient considérées comme non urgentes ou semi-urgentes, c'est-à-dire être pouvant être réalisées entre 10 et 30 minutes après la décision d'intubation. Tous les patients sauf un avaient une voie d'abord. Ce résultat est donc difficilement compréhensible et montre que de nombreux freins existent encore pour réaliser une sédo-analgésie correcte pour ce geste pourtant reconnu comme douloureux.

Mais ces résultats datent de 2011 et à cette date, seules les recommandations de l'académie américaine de pédiatrie étaient disponibles (Kumar et al., 2010). Aux Etats-Unis même, ces recommandations ont eu du mal à s'implanter (Muniraman et al., 2015). Certaines sociétés savantes, notamment européennes, ne recommandent toujours pas de sédo-analgésie spécifique avant un accès aux voies aériennes supérieures, notamment en cas de LISA et en salle de naissance (Sweet et al., 2023).

Pourtant, la littérature montre aussi qu'un protocole de sédo-analgésie spécifique, un algorithme décisionnel et/ou une checklist sont des facteurs associés à la réalisation d'un traitement spécifique avant une intubation trachéale ou un accès aux VAS (Foglia et al., 2015; Foglia et al., 2019; Glenn et al., 2019; Hatch et al., 2016; Herrick et al., 2023; Mari et al., 2019; Mimoglu et al., 2023; Sara K. Neches et al., 2023; VanLooy, Schumacher, & Bhatt-Mehta, 2008).

La connaissance et un choix restreint de médicaments choisis et décidés en amont en équipe, les doses à administrer et les précautions à prendre écrites, facilitent la prescription dans un contexte malgré tout toujours stressant (Umoren et al., 2020).

Une sédo-analgésie efficace facilite le geste pour l'enfant qui ne ressent plus la douleur et le stress liés à la laryngoscopie, mais aussi pour le soignant pour qui les conditions d'intubation sont meilleures (Herrick et al., 2020; Sara K. Neches et al., 2023). Il est donc lui aussi moins stressé, réussit plus facilement dès la première tentative, ce qui augmente sa confiance en lui et la réussite ultérieure de ce geste difficile (Evans et al., 2021; Herrick et al., 2023). Les changements de pratique en néonatalogie étant réels avec moins d'intubations trachéales, le temps pratique de formation des jeunes médecins étant moindre dans les hôpitaux, l'opportunité d'apprentissage et les compétences techniques diminuent (Evans et al., 2021; Herrick et al., 2023). D'autres moyens comme la vidéolaryngoscopie se développent afin d'aider à la réalisation du geste (Geraghty et al., 2024; Lingappan et al., 2023; O'Shea, Kirolos, Thio,

Kamlin, & Davis, 2021). Des séances de simulation (Takebe et al., 2021), des kits prêts à l'emploi, des prescriptions anticipées pourraient aussi diminuer l'anxiété liée à ce geste et faire progressivement tomber les freins individuels et collectifs.

Deux essais sont actuellement en cours, l'un en France, l'autre au Danemark :

- L'essai français PROLISA (Chevallier, Durrmeyer, Ego, & Debillon, 2020) (ClinicalTrials NCT04016246), dont les inclusions se sont terminées fin Mars 2024. C'est un essai de non infériorité de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle, pour la sédo-analgésie avant LISA chez les grands prématurés de moins de 32 SA. Les nouveau-nés ont été randomisés pour recevoir du propofol ou un placebo. Dans les deux groupes, un traitement de 2^e ligne par kétamine (open-label) pouvait être décidé par l'opérateur.
- L'essai NONA LISA (NON-pharmacological Approach Less Invasive Surfactant Administration trial) (Breindahl et al., 2024) (ClinicalTrials.gov, NCT05609877), dont les inclusions sont en cours. Cette étude compare l'efficacité antalgique d'une injection intraveineuse de fentanyl ou de placebo (serum physiologique) chez des grands prématurés devant recevoir du surfactant par méthode LISA. Dans les deux groupes, des soins de confort standardisés seront appliqués ainsi que la possibilité de recevoir d'autres antalgiques prescrits à la discrétion du clinicien. L'objectif primaire est d'évaluer le besoin de ventilation mécanique au décours de la procédure. L'objectif secondaire est d'évaluer, entre autres, le score Comfort Neo (van Dijk et al., 2009) durant le geste. Cet essai montre la nécessité de mettre en œuvre tous les moyens, y compris non pharmacologiques, durant un geste douloureux.

En France, la recherche est active dans le domaine depuis une dizaine d'année. Les taux de sédo-analgésie insuffisants en salle de naissance et en USI, montrés par les analyses d'EPIPAGE-2 et EPIPAIN-2, reflètent les pratiques de 2011. La dynamique actuelle, les recommandations récentes de la SFN et les résultats des études en cours, devraient encourager les soignants à implémenter les bonnes pratiques et prévenir la douleur et le stress liés à une laryngoscopie par une sédo-analgésie adaptée, associée à des moyens non pharmacologiques. Mais les freins sont probablement encore nombreux, de même que le décalage entre les connaissances théoriques et la pratique. Le regard culturel et éducationnel sur ce geste, la « cécité empathique transitoire » dont font preuve les soignants lorsqu'ils le réalisent, doivent changer afin de mettre en œuvre les bonnes pratiques pour ce geste. La veille scientifique, la diffusion des bonnes pratiques lors de journées de formation dédiées, des enquêtes de pratique

observationnelles régulières, doivent se poursuivre sans relâche pour maintenir cette dynamique du changement.

PERSPECTIVES

Mes projets à court terme sont de quatre ordres :

- La publication des données déjà recueillies et analysées : validation de l'échelle EVENDOL en maternité et épidémiologie des gestes douloureux en salle de naissance (étude EpiDROOM).
- L'analyse de données et la publication de deux études : validation du score TRACHEA et étude SUPREMENeo ainsi que la participation à un travail sur le devenir neurodéveloppemental à 2 ans et 5 ans des enfants nés grands prématurés de la cohorte EPIPAGE-2 et exposés au paracétamol intraveineux durant le séjour en USI.
- Participation au comité de surveillance de l'étude DIVINEO
- Un projet d'étude qualitative sur le point de vue des soignants sur la sédo-analgésie avant accès aux VAS.

Evaluation de la douleur en maternité

Une bonne prise en charge de la douleur passe par une bonne évaluation. Or, l'évaluation de la douleur du nouveau-né est difficile du fait de l'absence de gold-standard chez ces patients où il ne peut y avoir qu'une hétéro-évaluation (Eriksson & Campbell-Yeo, 2019; Olsson et al., 2021; E. Walter-Nicolet, 2015).

En maternité, salle de naissance et suites de naissance, c'est surtout l'Echelle Douleur et Inconfort et du Nouveau-né (EDIN) (Debillon, Zupan, Ravault, Magny, & Dehan, 2001) qui est utilisée en France (Calamy & Walter-Nicolet, 2018). Or, cet outil a été validé pour le nouveau-né prématuré en USI, et malgré une utilisation large dans la population des nouveau-nés à terme de maternité, il ne semble pas adapté à ces patients, mais les études sont peu nombreuses. Un audit réalisé en 2014 dans 96 maternités d'Ile-de-France a montré qu'un tiers des maternités n'évaluait jamais la douleur avec une échelle, les soignants se fiant à leur impression clinique (Calamy & Walter-Nicolet, 2018). Si une échelle était utilisée, c'était l'EDIN qui était choisie dans 90% des cas, mais celle-ci semblait peu appropriée au nouveau-né à terme en maternité dans 40% des cas (Calamy & Walter-Nicolet, 2018). Une autre étude observationnelle a montré qu'une évaluation systématique de la douleur des nouveau-nés en salle de naissance permettait d'augmenter le dépistage d'une douleur. Mais l'EDIN, utilisée par

les soignants, semblait longue, difficile à coter et peu adaptée au nouveau-né en maternité (Walter-Nicolet E, 2023).

L'échelle EVENDOL (EValuation ENfant DOuLeur) est une échelle d'hétéro-évaluation, validée pour l'enfant de 0 à 7 ans pour une douleur aiguë et/ou prolongée (Fournier-Charriere et al., 2012; Giordano et al., 2019; Olsson et al., 2021). Cette échelle a été créée et validée spécifiquement pour les urgences pédiatriques où le turn-over et le stress sont souvent élevés, permettant un dépistage rapide des enfants douloureux dès la salle d'attente par l'infirmière d'accueil et d'orientation. Depuis sa publication, EVENDOL a très vite été diffusée aux urgences puis en pédiatrie générale en France, a été validée en salle de réveil post-opératoire⁴ et en transport pré-hospitalier (Beltramini et al., 2019). Elle a aussi été traduite en Anglais, Espagnol, Brésilien (Tristao et al., 2021), Néerlandais, Allemand, Arabe, et une traduction en Italien et en Turc est en cours. Il existe également un format de poche de cet outil (Figure 9).

Les items de cette échelle (expression vocale, mimique, mouvements, positions relation avec l'environnement) et son score sur 15 points lui confèrent une structure semblable à celle de l'EDIN, avec l'absence de critère subjectif comme le sommeil. Elle semble aussi plus rapide à coter, puisqu'il n'y a pas la nécessité d'observation durant un temps prolongé, en dehors et pendant les soins, ainsi qu'il est recommandé de le faire pour coter avec l'EDIN (Debillon et al., 2001). Tous ces critères, et la difficulté de trouver une échelle adaptée au nouveau-né à terme en maternité, où le turn-over et le stress sont aussi élevés notamment en salle de naissance, m'ont incitée à entreprendre un travail de validation pour cette population spécifique. En effet, la population incluse pour la validation initiale d'EVENDOL comprenait 291 enfants de 0 à 7 ans mais seulement 28 nouveau-nés entre 15 et 28 jours (Fournier-Charriere et al., 2012).

J'ai donc entrepris, avec l'aide du docteur Lucie Calamy, alors interne en pédiatrie, du docteur Elisabeth Fournier-Charrière et du professeur Bruno Falissard, un travail de validation d'EVENDOL par une étude multicentrique réalisée entre 2014 et 2019 (NCT02819076), montrant des bons critères de validité interne et externe. Les résultats de cette étude ont fait l'objet de plusieurs communications orales en France (congrès des JRFN, de la SFP, journées PEDIADOL, ateliers de formation). Nous avons en revanche des difficultés à publier ce travail qui a été refusé à trois reprises (Deux refus car pas dans la ligne éditoriale des revues (*Archives of Disease in Childhood, fetal & neonatal Edition* et *Journal of Clinical Nursing*), et un refus par

⁴ <https://pediadol.org/evendol-aussi-en-postoperatoire/>

European Journal of Pediatrics après une expertise par un seul relecteur nous reprochant principalement la méthode).

Nous allons prochainement soumettre notre article à la revue *Paediatric and Neonatal Pain*.

Evaluation Enfant Douleur		EVENDOL				de 0 à 7 ans			
Notez tout ce que vous observez. Évaluez toujours : au repos et à la mobilisation, avant et après l'antalgique.		Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent				
Expression vocale ou verbale									
pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal		0	1	2	3				
Mimique									
à le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée		0	1	2	3				
Mouvements									
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe		0	1	2	3				
Positions									
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile		0	1	2	3				
Relation avec l'environnement									
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage		normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3				
Seuil de traitement 4/15		Score total /15							

Score 1-3 : douleur faible Score 4-7 : douleur modérée Score 8-15 : douleur intense à très intense
Pour le choix de l'antalgique, tenir compte de l'intensité la plus élevée, en général à la mobilisation, et de la cause de la douleur.

Evaluation Enfant Douleur		EVENDOL				Echelle validée de la naissance à 7 ans.			
EVENDOL mesure la douleur des enfants de 0 à 7 ans.									
Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.									
Au repos au calme (R) : observez l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...									
A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.									
Réévaluez régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 20 minutes si IV. Précisez la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).									
© 2011 - Groupe EVENDOL - Contact : pediadol@yahoo.fr					Zid et Zen communication 01 46 49 96 79				
EVENDOL est élaborée et validée :									
- pour tous les contextes : de la douleur aiguë (cris, protestation) à la douleur installée, prolongée (immobilité, prostration, jusqu'à l'atonie psycho-motrice)									
- pour les urgences : des simples consultations, suivies ou non d'hospitalisation, jusqu'à l'intervention SAMU									
- en post-opératoire									
- dès la naissance (à la maternité ou en néonatalogie) et jusqu'à l'âge où l'enfant peut s'évaluer.									
		Plus d'infos sur www.pediadol.org						Pour commander : www.sparadrap.org	

Figure 9. Echelle EVENDOL (Fournier-Charriere et al., 2012)

Epidémiologie de la douleur en maternité, salle de naissance et suites de naissance

La douleur du nouveau-né à terme ou prématuré est une réalité quotidienne en maternité, mais il n'y a pas d'études publiées dans le domaine en dehors d'une étude espagnole sur l'évaluation en maternité (Castillo Barrio et al., 2020) et celles citées précédemment.

J'ai réalisé en 2016 avec une élève sage-femme et une interne de pédiatrie une étude observationnelle, prospective dans trois maternités parisiennes (1 type IIb et 2 types III). L'objectif principal de l'étude EPIDROOM (EPIdeMiology of pain in the Delivery ROOM) était de décrire le nombre de gestes invasifs et douloureux réalisés en salle de naissance durant 3 fois 3 semaines (lieux de stage des étudiants) (n° IRB: 00001072). Les objectifs secondaires étaient de décrire l'analgésie préventive et curative proposée aux nouveau-nés et leurs parents, ainsi que l'évaluation de la douleur procédurale et continue le cas échéant.

Sur une période de 9 semaines, 419 enfants sont nés, 293 (70%) ont subi au moins un geste invasif et douloureux, principalement prélèvements de liquide gastrique, aspirations pharyngées et effractions cutanées (veineuses ou capillaires). Il y a eu 6 intubations non urgentes (enfants en VNI avant la décision d'intubation) durant les périodes d'observation, aucune n'a été réalisée avec une sédo-analgésie. Au total 374 gestes douloureux ont été relevés. Une analgésie spécifique était réalisée pour 104 (28%). Quarante-neuf nouveau-nés (19%) avaient aussi une douleur prolongée, 8 avaient eu une évaluation par EDIN, 31 (63%) avaient reçu une analgésie. Il y avait une grande variabilité de pratiques entre les centres.

Je n'ai malheureusement pas eu le temps d'écrire le papier relatif à cette étude dont les résultats ont été présentés au congrès des JFRN et de la SFP, aux Journées de Pédiadol, aux Assises nationales des sages-femmes, au Groupe d'Etudes en Néonatalogie d'Ile-de-France, aux journées du réseau Pays de Loire. J'ai aussi été contactée par une journaliste du *Quotidien du médecin* qui y a écrit un article (Fallet, 2018).

Les objectifs sont les suivants :

- Publier les résultats, même si les données sont déjà anciennes et que les pratiques ont changé dans certaines maternité (arrêt du prélèvement de liquide gastrique à la naissance par exemple). L'évolution étant lente, certains constats sont probablement encore d'actualité.
- Réaliser une étude « Un jour donné » sur la douleur du nouveau-né dans un échantillon représentatif de maternités françaises. Pour cela, il me faut monter un Protocole

Hospitalier de Recherche Clinique et/ou obtenir des fonds en répondant à un appel à projet par exemple (fondation APICIL ou fondation de France).

Implémentation des bonnes pratiques de sédo-analgésie avant accès aux voies aériennes supérieures – Etude SUPREMENeo

Suite à la publication des recommandations de bonnes pratiques en janvier 2023 et une communication au congrès des JFRN en décembre 2022, nous avons décidé de voir comment ces recommandations étaient appliquées en France 15 mois après leur diffusion.

Le groupe « Douleur » de la SFN, sous la conduite du Dr Manon Tauzin, a entrepris en mars 2024 l'étude SUPREMENeo (Study of PREMedication before laryngoscopy in Neonates) ([Annexe](#)).

Je fais partie du comité de pilotage de ce travail dont l'objectif principal est d'évaluer l'adéquation des prescriptions aux recommandations de bonne pratique de la SFN.

La collecte des données a eu lieu entre le 11/03 et le 07/04/2024 inclus dans 127 centres (sur 188 contactés soit 66%). Les centres étaient répartis ainsi : 58/70 (83%) réanimations néonatales, 46/86 (53%) soins intensifs néonataux et 25/32 (78%) d'équipes de transport pédiatrique. Nous avons collecté les données de 570 laryngoscopies.

La totalité (19) des centres belges a souhaité rejoindre l'étude. Le recueil sera réalisé entre le 3 et le 30 juin 2024.

L'analyse de l'ensemble des données sera effectuée par le Dr Tauzin et moi-même. L'objectif est de soumettre un abstract au congrès des JFRN en décembre 2024, puis de réaliser une publication.

Validation du score TRACHEA dans l'étude EIPPAIN-2

La qualité d'une sédo-analgésie lors d'une intubation trachéale s'apprécie par le confort de l'enfant d'une part et les conditions d'intubation d'autre part.

Le confort de l'enfant est évalué par une échelle d'hétéro-évaluation adaptée à une douleur procédurale, échelle Douleur Aigue du Nouveau-né (DAN) (Carbajal, Paupe, Hoenn, Lenclen, & Olivier-Martin, 1997) ou Faceless Acute Neonatal Scale (FANS) (C. Milesi et al., 2010) ou encore une échelle numérique simple de 0 à 10.

Les conditions d'intubation peuvent être évaluées par le score TRACHEA (Tonus Reactivity Awareness and Conditions of intubation to Help in Endotracheal Assessment score) (Carbajal

et al., 2019). Ce score qui apprécie le tonus de l'enfant et sa réactivité d'une part, les conditions d'intubation d'autre part, a fait l'objet d'une validation préliminaire lors de l'étude EIPPAIN-2 par les équipes de transport d'urgence (SMUR).

L'objectif est de regrouper les données du score TRACHEA calculé lors des intubations réalisées par les SMUR (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation) et en USI afin de finaliser la validation du score. Je réaliserai ce travail sous la direction du professeur Ricardo Carbajal.

Analyse du devenir neurodéveloppemental à 2 ans et 5 ans des enfants de la cohorte EIPAGE-2 nés avant 32 SA et exposés au paracétamol intraveineux durant le séjour en USI

Le paracétamol intraveineux est utilisé à visée antalgique en néonatalogie mais aussi en traitement précoce du canal artériel persistant chez le nouveau-né grand prématuré. Les données sur les conséquences neurodéveloppementales à long terme des enfants exposés in utero au paracétamol ont montré une possible association à des troubles du spectre autistique et/ou des troubles de l'attention/hyperactivité dans l'enfance (Ji et al., 2020). Quelques études réalisées chez des nouveau-nés grands prématurés traités par du paracétamol pour la fermeture du canal artériel n'ont pas montré d'association avec un moins bon neurodéveloppement ultérieur (Juurjärvi et al., 2019; Juurjärvi et al., 2020).

L'objectif de ce travail, mené par le docteur Andrei Morgan de l'équipe EPOPé et auquel je suis associée, est d'analyser le devenir neurodéveloppemental des enfants de la cohorte EIPAGE-2 nés avant 32 SA et exposés au paracétamol intraveineux durant le séjour en USI.

Comité de surveillance de l'étude DIVINEO

Un PHRC pour un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle évaluant l'efficacité de la dexmedetomidine contre placebo sur l'épargne morphinique chez les nouveau-nés prématurés en ventilation invasive, a été obtenu en 2023 (étude DIVINEO: Dexmedetomidine for Invasive Ventilation In NEOnates, Promoteur : CHI Créteil) et devrait commencer en février 2025.

J'ai accepté la proposition de Xavier Durrmeyer de faire partie du comité de surveillance indépendant de cet essai, qui comprend un suivi des enfants, notamment leur développement psychomoteur jusqu'à l'âge de 6 ans.

Organisation de la demi-journée du groupe d'études en néonatalogie d'Ile-de-France

Le docteur Pascal Bolot, président du GEN-IF m'a sollicitée pour élaborer le programme et proposer les orateurs pour la demi-journée annuelle du GEN-IF prévue le 23 janvier 2025 sur le thème de la douleur du nouveau-né. J'ai élaboré celui-ci avec le docteur Christophe Milesi, membre du groupe « Douleur » de la SFN.

Le sujet sera le suivant : « Quoi de neuf dans la prise en charge de la douleur du nouveau-né » et les thématiques abordées seront :

- Sédo-analgésie avant accès aux voies aériennes supérieures du nouveau-né : rappel des recommandations de la SFN et résultats de l'étude SUPREMEneo.
- Mise au point sur la dexmedetomidine.
- Conséquences neurodéveloppementales d'une exposition aux opiacés et midazolam en période néonatale.
- Evaluation multimodale en néonatalogie.
- Prise en charge non médicamenteuse : «Parents acteurs de soins.

Etude qualitative sur la perception des soignants du geste « laryngoscopie »

Les freins individuels et collectifs sont nombreux et ont un impact direct sur la réalisation d'une sédo-analgésie spécifique avant une laryngoscopie.

J'aimerais réaliser une étude qualitative par des entretiens semi-directifs ou des « focus group » afin d'essayer de comprendre la signification, les expériences et les points de vue des soignants sur ce geste, et identifier les axes d'amélioration.

Mon hypothèse est que le plus grand frein est une peur irrationnelle pour un geste difficile, invasif, intrusif, pour lequel personne n'a envie de prendre un risque supplémentaire avec une sédo-analgésie mal maîtrisée, l'axe d'amélioration principal étant donc la formation individuelle et collective des soignants amenés à pratiquer ou aider à réaliser ce geste. La réalisation d'une telle étude pourrait se faire avec l'aide de formateurs en simulation à la réanimation néonatale et/ou de psychologues formés à ce type d'entretiens.

Participation à l'axe 3 de la future équipe OPPaLE

D'une façon plus générale, ce doctorat d'épidémiologie va me permettre d'acquérir le statut de « chercheur » au sein de l'équipe EPOPé. Cette équipe appartient au Centre de Recherche en Epidémiologie et StatistiqueS (CRESS), qui regroupe neuf équipes de recherche dont trois vont

fusionner en janvier 2025 pour devenir l'équipe OPPaLE (Obstetric Perinatal Paediatric Lifecourse Epidemiology), qui sera partagée en cinq axes.

L'axe 3 de cette nouvelle équipe travaillera sur les étiologies, la prévention, la prise en charge et les conséquences des événements périnataux graves du fœtus et du nouveau-né. Je souhaite continuer à travailler au sein de cette équipe, poursuivre et développer la recherche sur la douleur et ses conséquences en période néonatale, ainsi que sur les soins de développement. Selon les orientations de l'équipe, j'aimerais éventuellement travailler au sein de l'axe 4, qui travaillera lui sur la santé de l'enfant et l'adolescent, pour développer la recherche sur les enfants et les adolescents présentant des douleurs récurrentes et/ou chroniques (migraines, céphalées chroniques, etc.).

CONCLUSION

Cette thèse a abordé différents aspects de la douleur en période néonatale, de l'histoire encore récente de sa prise en charge à ses conséquences néfastes sur le cerveau en développement ainsi que la nécessité de la prévenir et la traiter dès que possible, notamment en cas de geste invasif et douloureux comme une laryngoscopie. Elle a aussi montré que la crainte des effets défavorables à long terme sur le neurodéveloppement ne semble pas fondée.

Les progrès se font pas à pas mais une réelle prise de conscience a eu lieu, en particulier en France où la recherche dans le domaine est réelle et dynamique.

La prévention et le traitement de la douleur s'inscrivent pleinement dans les concepts des 1000 premiers jours ⁵ (Richter, 2016) et des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD, Developmental Origins of Health and Diseases) (Charles M.A., 2012). Cette thèse s'inscrit dans cette démarche d'amélioration des pratiques et des soins centrés sur la famille pour laquelle la recherche clinique et épidémiologique doivent se poursuivre.

⁵ <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>

Annexe : protocole SUPREMEneo

Titre/Acronyme	<p>Enquête nationale des pratiques de sédo-analgésie avant laryngoscopie chez le nouveau-né dans les réanimations et soins intensifs néonataux et les équipes de transport pédiatrique françaises.</p> <p>SUPREMENeo (Study of PREMedication before laryngoscopy in Neonates) in France.</p>
Présentation de l'équipe projet	<ul style="list-style-type: none"> - Dr Manon Tauzin, pédiatre, réanimation néonatale, Créteil - Dr Marie Chevallier, pédiatre, réanimation néonatale, Grenoble - Pr Jean-Michel Roué, pédiatre, réanimation pédiatrique et néonatale, Brest - Pr Xavier Durrmeyer, pédiatre, réanimation néonatale, Créteil - Dr Camille Jung, pédiatre, médecin responsable Centre de Recherche Clinique, Créteil - Dr Daniel Berenguer, anesthésiste, anesthésie pédiatrique et SMUR, Bordeaux - Dr Elizabeth Walter, pédiatre, unité INSERM EPOPé, Paris
Promoteur	Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Objectifs et finalités	
Contexte de l'étude et objectifs	<p>La laryngoscopie pour l'intubation ou pour l'administration de surfactant par méthode moins invasive (LISA) chez le nouveau-né est un geste douloureux et stressant qui nécessite une sédation/analgésie hors urgence vitale immédiate. Néanmoins, les pratiques des différentes réanimations et soins intensifs néonataux et des équipes de transport pédiatrique amenés à intuber les nouveau-nés sont variables. Dans le but d'améliorer la prise en charge de la douleur liée à la laryngoscopie chez le nouveau-né, la société française de néonatalogie (SFN) a émis des conseils de bonne pratique fondés sur des preuves issues des publications médicales en janvier 2023 pour la sédo-analgésie avant intubation chez le nouveau-né. La diffusion de ces bonnes pratiques s'est effectuée par une publication dans une revue en anglais et lors de congrès nationaux. L'instauration de nouveaux protocoles peut être rendue difficile par les habitudes locales, la diffusion partielle des bonnes pratiques, ainsi qu'un niveau de preuve scientifique limité par la rareté des études sur certaines molécules. Ainsi, une enquête de pratique à distance de l'émission de ces conseils semble importante pour évaluer les pratiques des centres français ainsi que la diffusion et l'impact de ces bonnes pratiques sur la prise en charge sédo-analgésique pendant l'intubation des nouveau-nés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>L'objectif principal</i> est d'évaluer l'adéquation des prescriptions aux conseils de bonne pratique de la société française de néonatalogie. • <i>Les objectifs secondaires</i> sont : <ul style="list-style-type: none"> - Décrire les sédo-analgésies avant laryngoscopie et avant pose de masque laryngé utilisées chez le nouveau-né en France - Analyser les raisons de la non-conformité aux conseils de bonne pratique - Evaluer l'efficacité de la sédo-analgésie utilisée sur le confort du nouveau-né - Evaluer la tolérance de la sédo-analgésie utilisée - Comparer les prescriptions en fonction du terme de naissance, de l'âge post natal, du lieu de la laryngoscopie et de la présence ou non de troubles hémodynamiques.
Respect de l'Ethique	Le responsable du traitement des données et les personnes qui dirigent et surveillent la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec les lois en vigueur.

	Cette étude sera soumise à l'approbation du Comité d'éthique local de la recherche du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil pour la réalisation de l'étude.
Justification de l'intérêt public	<p><i>Retombées attendues :</i></p> <p>L'enquête permettra d'évaluer l'adéquation aux conseils de bonne pratique de la SFN pour améliorer leur diffusion et de faire un état des lieux précis des pratiques de sédo-analgésie chez le nouveau-né dans les centres français (molécule, posologie, efficacité, tolérance).</p> <p>Plus largement, la diffusion des conseils de bonne pratique et de cette enquête sur les pratiques permettra d'optimiser la prise en charge de la douleur du nouveau-né lors des procédures douloureuses, d'harmoniser les pratiques des centres français et d'orienter les futures recherches dans ce domaine.</p>
Publication des résultats et valorisation	Les résultats principaux de cette étude seront publiés dans une revue internationale en anglais à comité de lecture.
Méthodologie	
Données requises	<input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> PMSI seul <input type="checkbox"/> Extraction SNDS <input type="checkbox"/> Registre <input checked="" type="checkbox"/> Enquête / Cohorte <input type="checkbox"/> Autre(s) :
Description de la cohorte étudiée	<p>Centres participants : 67 réanimations néonatales + 87 soins intensifs néonataux + 35 équipes de transport pédiatrique français</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout nouveau-né (soit âge corrigé < 45 semaines d'aménorrhée) ayant une laryngoscopie ou une pose de masque laryngé, qu'il ait reçu une sédo-analgésie ou pas, pendant les 28 jours de l'enquête <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laryngoscopie ou pose de masque laryngé au bloc opératoire • Opposition d'un des deux titulaires de l'autorité parentale
Méthodes, traitements et analyses des données	<p>L'analyse des données portera sur la description des pratiques de sédo-analgésie au niveau national, sur l'adéquation aux conseils de bonne pratique, sur les circonstances des procédures de laryngoscopies, les caractéristiques des patients concernés et, enfin, sur l'efficacité et la tolérance des molécules utilisées.</p> <p>Secondairement, seront analysés les facteurs associés à la non-réalisation de la sédo-analgésie et à la non-adéquation aux conseils de bonne pratique. Les facteurs étudiés seront les facteurs liés aux caractéristiques du patient, aux circonstances du geste, aux caractéristiques du centre et de l'opérateur.</p>
Circulation des données et appariement	<p>Les données seront saisies par chaque centre dans une base de données à partir du dossier médical.</p> <p>Aucune donnée identifiante n'est recueillie, chaque patient se verra attribuer un code d'identification.</p> <p>En fin d'étude, une extraction des données sera faite et transmises à la personne en charge de l'analyse statistique.</p> <p>La base de données sera conservée jusqu'à 2 ans après la publication des résultats.</p>
Déroulement de l'étude	<p>C'est une étude de cohorte prospective observationnelle transversale nationale.</p> <p>L'étude sera proposée à toutes les réanimations néonatales, unités de soins</p>

	<p>intensifs et à toutes les équipes de transport pédiatrique françaises en amont de l'enquête. Pendant la période de 28 jours de l'enquête, période choisie pour être 1 an après l'émission des conseils de bonne pratique, les données de tous les nouveau-nés nécessitant une laryngoscopie pour une intubation, un LISA ou la pose d'un masque laryngé, seront recueillies à partir du dossier médical de l'enfant (sauf opposition d'un des titulaires de l'autorité parentale).</p> <p><i>Le critère de jugement principal sera :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La proportion de patients ayant reçu une 1^{ère} séquence de sédo-analgésie concordante avec les conseils de bonne pratique. <p><i>Les critères de jugement secondaires seront :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modalités des sédo-analgésies utilisées (molécule(s), posologie(s), nombre de doses administrées) • Raisons de non-conformité aux conseils de bonne pratique • Echelle numérique de douleur du nouveau-né et score TRACHEA(score d'évaluation des conditions de l'intubation) • Effets indésirables liés à la sédo-analgésie • Molécules et doses en fonction des caractéristiques du patient
Calendrier prévisionnel et faisabilité	<p>Période de collecte des données : du 11/03/2024 au 07/04/2024 inclus Date estimée d'analyse des données : Q2 de 2024 Date estimée de publication des résultats : Q3 de 2024</p>
Protection de la vie privée, sécurité et confidentialité des données	
Information des patients et protection des droits	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Information individuelle des patients, des usagers, ... <input type="checkbox"/> Information collective <input type="checkbox"/> Support des données et sécurité <input type="checkbox"/> Demande de dérogation à l'information individuelle des personnes

REFERENCES

- Adams-Chapman, I. (2018). Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Outcome. *Clin Perinatol*, 45(3), 453-466. doi:10.1016/j.clp.2018.05.014
- Al Ali, R. A., Gautam, B., Miller, M. R., Coulson, S., & Yuen, D. (2022). Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration Versus Standard Treatment Methods in Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol*, 39(13), 1433-1440. doi:10.1055/s-0041-1722953
- Alagille, D. (1992). *L'enfant messenger*. Paris: Editions de Fallois.
- Alencar, A. J., Sanudo, A., Sampaio, V. M., Góis, R. P., Benevides, F. A., & Guinsburg, R. (2012). Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(1), F24-29. doi:10.1136/adc.2010.203851
- Ali, M. A., Raju, M. P., Miller, G., Vora, N., Beeram, M., Raju, V., . . . Chiruvolu, A. (2024). Pre-Medications for Non-Emergency Tracheal Intubation in the United States Neonatal Intensive Care Units. *Cureus*, 16(2), e53512. doi:10.7759/cureus.53512
- Anand, K. J. (2007). Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*, 27 Suppl 1, S4-S11. doi:7211712 [pii] 10.1038/sj.jp.7211712
- Anand, K. J., Barton, B. A., McIntosh, N., Lagercrantz, H., Pelausa, E., Young, T. E., & Vasa, R. (1999). Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 153(4), 331-338. doi:10.1001/archpedi.153.4.331
- Anand, K. J., & Carr, D. B. (1989). The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am*, 36(4), 795-822.
- Anand, K. J., Garg, S., Rovnaghi, C. R., Narsinghani, U., Bhutta, A. T., & Hall, R. W. (2007). Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res*, 62(3), 283-290. doi:10.1203/PDR.0b013e3180986d2f
- Anand, K. J., Hall, R. W., Desai, N., Shephard, B., Bergqvist, L. L., Young, T. E., . . . Group, Neopain Trial Investigators. (2004). Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, 363(9422), 1673-1682. doi:10.1016/S0140-6736(04)16251-X
- Anand, K. J., & Hickey, P. R. (1987). Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*, 317(21), 1321-1329. doi:10.1056/NEJM198711193172105
- Anand, K. J. S. (2017). Defining pain in newborns: need for a uniform taxonomy? *Acta Paediatr*, 106(9), 1438-1444. doi:10.1111/apa.13936

- Anand, K. J., Sippell, W. G., & Aynsley-Green, A. (1987). Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*, *1*(8524), 62-66.
- Ancel, P. Y., Goffinet, F., Group, Epipage- Writing, Kuhn, P., Langer, B., Matis, J., . . . Kaminski, M. (2015). Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*, *169*(3), 230-238. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351
- Ancel, P. Y., Goffinet, F., & Group, Epipage Writing. (2014). EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*, *14*, 97. doi:10.1186/1471-2431-14-97
- Ancora, G., Lago, P., Garetti, E., Merazzi, D., Savant Levet, P., Bellieni, C., . . . Pirelli, A. (2019). Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr*, *108*(2), 208-217. doi:10.1111/apa.14606
- Ancora, G., Lago, P., Garetti, E., Pirelli, A., Merazzi, D., Mastrocola, M., . . . Faldella, G. (2013). Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*, *163*(3), 645-651 e641. doi:10.1016/j.jpeds.2013.02.039
- Ancora, G., Lago, P., Garetti, E., Pirelli, A., Merazzi, D., Pierantoni, L., . . . Faldella, G. (2017). Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. *Pain*, *158*(5), 840-845. doi:10.1097/j.pain.0000000000000839
- Andersen, R. D., Greve-Isdahl, M., & Jylli, L. (2007). The opinions of clinical staff regarding neonatal procedural pain in two Norwegian neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*, *96*(7), 1000-1003. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00190.x
- Attardi, D. M., Paul, D. A., Tuttle, D. J., & Greenspan, J. S. (2000). Premedication for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *83*(2), F161.
- Austin, P. C. (2011). An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*, *46*(3), 399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786
- Axelin, A., Salanterä, S., Kirjavainen, J., & Lehtonen, L. (2009). Oral glucose and parental holding preferable to opioid in pain management in preterm infants. *Clin J Pain*, *25*(2), 138-145. doi:10.1097/AJP.0b013e318181ad81
- Balakrishnan, A., Sanghera, R. S., & Boyle, E. M. (2021). New techniques, new challenges-The dilemma of pain management for less invasive surfactant administration? *Paediatr Neonatal Pain*, *3*(1), 2-8. doi:10.1002/pne2.12033

- Baleine, J., Milesi, C., Mesnage, R., Novais, A. R., Combes, C., Durand, S., & Cambonie, G. (2014). Intubation in the delivery room: Experience with nasal midazolam. *Early Hum Dev, 90*(1), 39-43. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.10.007
- Bandshapp, O., Filitz, J., Ihmsen, H., Berset, A., Urmyler, A., Koppert, W., Ruppen, W. (2010). Analgesic and antihypersalgesic properties of propofol in a human model. *Anesthesiology, 113*(2):421-8. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e33ac8
- Barois, J., & Tourneux, P. (2013). Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatr, 102*(12), e534-538. doi:10.1111/apa.12413
- Barrington, K. (2011). Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health, 16*(3), 159-171.
- Bayley, N. (2005). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Technical Manual*. (Third ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation, Pearson Education, Inc.
- Bellu, R., de Waal, K., & Zanini, R. (2009). Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 95*(4), F241-F251. doi:10.1136/adc.2008.150318
- Bellu, R., Romantsik, O., Nava, C., de Waal, K. A., Zanini, R., & Bruschetti, M. (2021). Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev, 3*, CD013732. doi:10.1002/14651858.CD013732.pub2
- Beltramini, A., Galinski, M., Chaberna, J. L., Ruiz Almenar, R., Tsapis, M., Goddet, N. S., . . . Fournier-Charriere, E. (2019). Pain Assessment in Children Younger Than 8 Years in Out-of-Hospital Emergency Medicine: Reliability and Validity of EVENDOL Score. *Pediatr Emerg Care, 35*(2), 125-131. doi:10.1097/PEC.0000000000000953
- Bhutta, A. T. (2007). Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol, 31*(5), 303-308. doi:10.1053/j.semperi.2007.07.005
- Bissuel, M., Deguines, C., & Tourneux, P. (2013). [A national survey on pain management before tracheal intubation in neonates in French type III maternity units]. *Arch Pediatr, 20*(2), 123-129. doi:10.1016/j.arcped.2012.11.004
- Boffey, Philip. (1987). Infants' sense of pain is recognized, finally. Retrieved from <https://www.nytimes.com/1987/11/24/science/infants-sense-of-pain-is-recognized-finally.html>
- Boiron, E., Merlot, E., Loron, G., Durrmeyer, X., & Guyot, E. (2017). Enquête nationale sur la sédation-analgésie pour intubation des grands prématurés atteints de détresse respiratoire en dehors de l'arrêt cardiorespiratoire et de la salle de naissance. *Arch Pediatr, 24*(9), 843-849. doi:10.1016/j.arcped.2017.06.007

- Borenstein-Levin, Liron, Synnes, Anne, Grunau, Ruth E., Miller, Steven P., Yoon, Eugene W., & Shah, Prakesh S. (2017). Narcotics and Sedative Use in Preterm Neonates. *J Pediatr*, *180*, 92-98.e91. doi:10.1016/j.jpeds.2016.08.031
- Braun, D., Braun, E., Chiu, V., Burgos, A. E., Gupta, M., Volodarskiy, M., & Getahun, D. (2020). Trends in Neonatal Intensive Care Unit Utilization in a Large Integrated Health Care System. *JAMA Netw Open*, *3*(6), e205239. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5239
- Brei, B. K., Sawyer, T., Umoren, R., Gray, M. M., Krick, J., Foglia, E. E., . . . Nishisaki, A. (2021). Associations between family presence and neonatal intubation outcomes: a report from the National Emergency Airway Registry for Neonates: NEAR4NEOS. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *106*(4), 392-397. doi:10.1136/archdischild-2020-319709
- Breindahl, N., Henriksen, T. B., Heiring, C., Bay, E. T., Haaber, J., Salmonsens, T. G., . . . Aunsholt, L. (2024). NON-pharmacological Approach Less Invasive Surfactant Administration (NONA-LISA) trial: protocol for a randomised controlled trial. *Pediatr Res*. doi:10.1038/s41390-023-02998-0
- Brummelte, S., Chau, C. M., Cepeda, I. L., Degenhardt, A., Weinberg, J., Synnes, A. R., & Grunau, R. E. (2015). Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology*, *51*, 151-163. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.018
- Brummelte, S., Grunau, R. E., Chau, V., Poskitt, K. J., Brant, R., Vinall, J., . . . Miller, S. P. (2012). Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*, *71*(3), 385-396. doi:10.1002/ana.22267
- Brummelte, S., Grunau, R. E., Zaidman-Zait, A., Weinberg, J., Nordstokke, D., & Cepeda, I. L. (2011). Cortisol levels in relation to maternal interaction and child internalizing behavior in preterm and full-term children at 18 months corrected age. *Dev Psychobiol*, *53*(2), 184-195. doi:10.1002/dev.20511
- Burnett, A. C., Cheong, J. L. Y., & Doyle, L. W. (2018). Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants. *Clin Perinatol*, *45*(3), 485-500. doi:10.1016/j.clp.2018.05.005
- Calamy, L., & Walter-Nicolet, E. (2018). Neonatal pain assessment practices in the maternity ward (delivery room and postpartum ward): We can improve! *Arch Pediatr*, *25*(8), 476-479. doi:10.1016/j.arcped.2018.09.001
- Carbajal, R., Eble, B., & Anand, K. J. (2007). Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Semin Perinatol*, *31*(5), 309-317.
- Carbajal, R., Eriksson, M., Courtois, E., Boyle, E., Avila-Alvarez, A., Andersen, R. D., . . . Group, European Survey Working. (2015). Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care

- units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 3(10), 796-812. doi:10.1016/S2213-2600(15)00331-8
- Carbajal, R., Lode, N., Ayachi, A., Chouakri, O., Henry-Larzul, V., Kessous, K., . . . Chabernaude, J. L. (2019). Premedication practices for tracheal intubation in neonates transported by French medical transport teams: a prospective observational study. *BMJ Open*, 9(11), e034052. doi:10.1136/bmjopen-2019-034052
- Carbajal, R., Paupe, A., Hoenn, E., Lenclen, R., & Olivier-Martin, M. (1997). [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants]. *Arch Pediatr*, 4(7), 623-628. doi:10.1016/s0929-693x(97)83360-x
- Carbajal, R., Rousset, A., Danan, C., Coquery, S., Nolent, P., Ducrocq, S., . . . Breart, G. (2008). Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*, 300(1), 60-70. doi:300/1/60 [pii] 10.1001/jama.300.1.60
- Casavant, S. G., Cong, X., Fitch, R. H., Moore, J., Rosenkrantz, T., & Starkweather, A. (2019). Allostatic Load and Biomarkers of Stress in the Preterm Infant: An Integrative Review. *Biol Res Nurs*, 21(2), 210-223. doi:10.1177/1099800418824415
- Castillo Barrio, B., Rasines Rodriguez, A., Aneiros Suanzes, C., Royuela Vicente, A., Ortiz Movilla, R., & Marin Gabriel, M. A. (2020). A survey of procedural pain assessment and non-pharmacologic analgesic interventions in neonates in Spanish public maternity units. *J Perinatol*, 40(12), 1764-1769. doi:10.1038/s41372-020-00800-1
- Chang, T. H., & Stuart, E. A. (2022). Propensity score methods for observational studies with clustered data: A review. *Stat Med*, 41(18), 3612-3626. doi:10.1002/sim.9437
- Charles M.A., Junien C. . (2012). Les origines développementales de la santé (DOHaD) et l'épigénétique : une révolution pour la prévention des maladies chroniques de l'adulte. *Questions de santé publique*. *Questions de santé publique*, 18, 1-4.
- Chau, C. M. Y., Ranger, M., Bichin, M., Park, M. T. M., Amaral, R. S. C., Chakravarty, M., . . . Grunau, R. E. (2019). Hippocampus, Amygdala, and Thalamus Volumes in Very Preterm Children at 8 Years: Neonatal Pain and Genetic Variation. *Front Behav Neurosci*, 13, 51. doi:10.3389/fnbeh.2019.00051
- Chaudhary, R., Chonat, S., Gowda, H., Clarke, P., & Curley, A. (2009). Use of premedication for intubation in tertiary neonatal units in the United Kingdom. *Paediatr Anaesth*, 19(7), 653-658. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02829.x
- Cheng, C., Tabbara, N., Cheng, C., & Shah, V. (2021). Intranasal Fentanyl for Procedural Analgesia in Preterm Infants. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2, 815014. doi:10.3389/fpain.2021.815014

- Chevallier, M., Durrmeyer, X., Ego, A., & Debillon, T. (2020). Propofol versus placebo (with rescue with ketamine) before less invasive surfactant administration: study protocol for a multicenter, double-blind, placebo controlled trial (PROLISA). *BMC Pediatr*, *20*, 199. doi:10.1186/s12887-020-02112-x
- Christopher McPherson, Ruth E Grunau. (2022). Pharmacologic Analgesia and Sedation in Neonates. *Clinics Perinat*, *49*(1), 243-265. doi:10.1016/j.clp.2021.11.014
- Cignacco, E., Hamers, J., van Lingen, R. A., Stoffel, L., Büchi, S., Müller, R., . . . Nelle, M. (2009). Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *Swiss Med Wkly*, *139*(15-16), 226-232. doi:10.4414/smw.2009.12545
- Cook, K. M., De Asis-Cruz, J., Kim, J. H., Basu, S. K., Andescavage, N., Murnick, J., . . . Limperopoulos, C. (2023). Experience of early-life pain in premature infants is associated with atypical cerebellar development and later neurodevelopmental deficits. *BMC Med*, *21*(1), 435. doi:10.1186/s12916-023-03141-w
- Costeloe, K., Hennessy, E., Gibson, A. T., Marlow, N., & Wilkinson, A. R. (2000). The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*, *106*(4), 659-671.
- Courtois, E., Cimerman, P., Dubuche, V., Goiset, M. F., Orfèvre, C., Lagarde, A., . . . Carbajal, R. (2016). The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN-2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud*, *57*, 48-59. doi:10.1016/j.ijnurstu.2016.01.014
- Courtois, E., Droutman, S., Magny, J. F., Merchaoui, Z., Durrmeyer, X., Roussel, C., . . . Carbajal, R. (2016). Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN-2, a prospective observational study. *Int J Nurs Stud*, *59*, 79-88. doi:10.1016/j.ijnurstu.2016.03.014
- Coviello, C., Popple Martinez, M., Drovandi, L., Corsini, I., Leonardi, V., Lunardi, C., . . . Dani, C. (2018). Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta Paediatr*, *107*(5), 784-790. doi:10.1111/apa.14222
- Cruz, M. D., Fernandes, A. M., & Oliveira, C. R. (2016). Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *European Journal of Pain*, *20*(4), 489-498. doi:10.1002/ejp.757
- Dargaville, P. A., Gerber, A., Johansson, S., De Paoli, A. G., Kamlin, C. O., Orsini, F., & Davis, P. G. (2016). Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*, *138*(1). doi:10.1542/peds.2015-3985
- de Graaf, J., van Lingen, R. A., Simons, S. H., Anand, K. J., Duivenvoorden, H. J., Weisglas-Kuperus, N., . . . van Dijk, M. (2011). Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically

- ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*, 152(6), 1391-1397. doi:10.1016/j.pain.2011.02.017
- de Graaf, J., van Lingen, R. A., Valkenburg, A. J., Weisglas-Kuperus, N., Groot Jebbink, L., Wijnberg-Williams, B., . . . van Dijk, M. (2013). Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain*, 154(3), 449-458. doi:10.1016/j.pain.2012.12.006
- de Tristan, M. A., Martin-Marchand, L., Roué, J. M., Anand, K. J. S., Pierrat, V., Tourneux, P., . . . Durrmeyer, X. (2021). Association of Continuous Opioids and/or Midazolam During Early Mechanical Ventilation with Survival and Sensorimotor Outcomes at Age 2 Years in Premature Infants: Results from the French Prospective National EPIPAGE 2 Cohort. *J Pediatr*, 232, 38-47.e38. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.069
- Debay, A., Patel, S., Wintermark, P., Claveau, M., Olivier, F., & Beltempo, M. (2022). Association of Delivery Room and Neonatal Intensive Care Unit Intubation, and Number of Tracheal Intubation Attempts with Death or Severe Neurological Injury among Preterm Infants. *Am J Perinatol*, 39(7), 776-785. doi:10.1055/s-0040-1718577
- Debillon, T., Zupan, V., Ravault, N., Magny, J. F., & Dehan, M. (2001). Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 85(1), F36-41.
- Diez Roux, A. V. (2002). A glossary for multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*, 56(8), 588-594. doi:10.1136/jech.56.8.588
- Disma, N., Asai, T., Cools, E., Cronin, A., Engelhardt, T., Fiadjoe, J., . . . Afshari, A. (2024). Airway management in neonates and infants: European Society of Anaesthesiology and Intensive Care and British Journal of Anaesthesia joint guidelines. *Eur J Anaesthesiol*, 41(1), 3-23. doi:10.1097/eja.0000000000001928
- Doesburg, S. M., Chau, C. M., Cheung, T. P. L., Moiseev, A., Ribary, U., Herdman, A. T., . . . Grunau, R. E. (2013). Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*, 154(10), 1946-1952. doi:10.1016/j.pain.2013.04.009
- Doesburg, S. M., Ribary, U., Herdman, A. T., Miller, S. P., Poskitt, K. J., Moiseev, A., . . . Grunau, R. E. (2011). Altered long-range alpha-band synchronization during visual short-term memory retention in children born very preterm. *Neuroimage*, 54(3), 2330-2339. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.044
- Donders, A. R., van der Heijden, G. J., Stijnen, T., & Moons, K. G. (2006). Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol*, 59(10), 1087-1091. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.01.014

- Dong, C., & Anand, K. J. (2013). Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett*, *220*(1), 53-60. doi:10.1016/j.toxlet.2013.03.030
- Duerden, E. G., Grunau, R. E., Guo, T., Foong, J., Pearson, A., Au-Young, S., . . . Miller, S. P. (2018). Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci*, *38*(4), 878-886. doi:10.1523/jneurosci.0867-17.2017
- Duerden, E. G., McLean, M. A., Chau, C., Guo, T., Mackay, M., Chau, V., . . . Grunau, R. E. (2022). Neonatal pain, thalamic development and sensory processing behaviour in children born very preterm. *Early Hum Dev*, *170*, 105617. doi:10.1016/j.earlhumdev.2022.105617
- Duerden, Emma G., Guo, Ting, Dodbiba, Lorin, Chakravarty, M. Mallar, Chau, Vann, Poskitt, Kenneth J., . . . Miller, Steven P. (2016). Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*, *79*(4), 548-559. doi:10.1002/ana.24601
- Duncan, H. P., Zurick, N. J., & Wolf, A. R. (2001). Should we reconsider awake neonatal intubation? A review of the evidence and treatment strategies. *Paediatr Anaesth*, *11*(2), 135-145.
- Durrmeyer, X., Breinig, S., Claris, O., Tourneux, P., Alexandre, C., Saliba, E., . . . Danan, C. (2017). *Atropine + atracurium + sufentanil versus atropine + propofol for semi-urgent or elective endotracheal intubation of the neonate: a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial*. Paper presented at the Pediatric Academic Societies annual meeting, San Francisco, CA.
- Durrmeyer, X., Breinig, S., Claris, O., Tourneux, P., Alexandre, C., Saliba, E., . . . Prettineo Research Group. (2018). Effect of Atropine With Propofol vs Atropine With Atracurium and Sufentanil on Oxygen Desaturation in Neonates Requiring Nonemergency Intubation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *319*(17), 1790-1801. doi:10.1001/jama.2018.3708
- Durrmeyer, X., Daoud, P., Decobert, F., Boileau, P., Renolleau, S., Zana-Taieb, E., . . . Carbajal, R. (2013). Premedication for neonatal endotracheal intubation: results from the epidemiology of procedural pain in neonates study. *Pediatr Crit Care Med*, *14*(4), e169-175. doi:10.1097/PCC.0b013e3182720616
- Durrmeyer, X., Vutskits, L., Anand, K. J., & Rimensberger, P. C. (2010). Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res*, *67*(2), 117-127. doi:10.1203/PDR.0b013e3181c8eef3
- Durrmeyer, X., Walter-Nicolet, E., Chollat, C., Chabernaud, J. L., Barois, J., Chary Tardy, A. C., . . . Tauzin, M. (2022). Premedication before laryngoscopy in neonates: Evidence-based statement from the French society of neonatology (SFN). *Front Pediatr*, *10*, 1075184. doi:10.3389/fped.2022.1075184

- El Sanharawi, M., & Naudet, F. (2013). Comprendre la régression logistique. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 36(8), 710-715. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2013.05.008>
- Elalouf, C., Le Moing, A. G., Fontaine, C., Leke, A., Kongolo, G., Gondry, J., & Tourneux, P. (2018). Prospective follow-up of a cohort of preterm infants<33 WG receiving ketamine for tracheal intubation in the delivery room: Neurological outcome at 1 and 2 years. *Arch Pediatr*, 25(4), 295-300. doi:10.1016/j.arcped.2018.03.001
- Endo, M., Hirano, R., Shibasaki, H., Yokokawa, A., Furuta, T., Abe, K., . . . Mizuno, K. (2020). Midazolam Intoxication in a Premature Neonate. *Clin Ther*, 42(5), 946-951. doi:10.1016/j.clinthera.2020.03.013
- Eriksson, M., & Campbell-Yeo, M. (2019). Assessment of pain in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med*, 24(4), 101003. doi:10.1016/j.siny.2019.04.003
- Evans, P., Shults, J., Weinberg, D. D., Napolitano, N., Ades, A., Johnston, L., . . . Foglia, E. E. (2021). Intubation Competence During Neonatal Fellowship Training. *Pediatrics*, 148(1). doi:10.1542/peds.2020-036145
- Fallet, Christine. (2018). La douleur négligée chez les nouveau-nés. Retrieved from <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/pediatric/la-douleur-negligee-chez-les-nouveau-nes>
- Falsaperla, R., Collotta, A. D., Spatuzza, M., Familiari, M., Vitaliti, G., & Ruggieri, M. (2022). Evidences of emerging pain consciousness during prenatal development: a narrative review. *Neurol Sci*, 43(6), 3523-3532. doi:10.1007/s10072-022-05968-2
- Ferguson, S. A., Ward, W. L., Paule, M. G., Hall, R. W., & Anand, K. J. (2012). A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol*, 34(1), 47-55. doi:10.1016/j.ntt.2011.10.008
- Field, T. (2017). Preterm newborn pain research review. *Infant Behav Dev*, 49, 141-150. doi:10.1016/j.infbeh.2017.09.002
- Fily, A., Truffert, P., Ego, A., Depoortere, M. H., Haquin, C., & Pierrat, V. (2003). Neurological assessment at five years of age in infants born preterm. *Acta Paediatr*, 92(12), 1433-1437.
- Fitzgerald, M., & Walker, S. M. (2009). Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nature clinical practice. Neurology*, 5(1), 35-50. doi:10.1038/ncpneuro0984
- Flamant, C., Branger, B., Nguyen The Tich, S., de la Rochebrochard, E., Savagner, C., Berlie, I., & Roze, J. C. (2011). Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One*, 6(5), e20004. doi:10.1371/journal.pone.0020004

- Foglia, E. E., Ades, A., Napolitano, N., Leffelman, J., Nadkarni, V., & Nishisaki, A. (2015). Factors Associated with Adverse Events during Tracheal Intubation in the NICU. *Neonatology*, *108*(1), 23-29. doi:10.1159/000381252
- Foglia, E. E., Ades, A., Sawyer, T., Glass, K. M., Singh, N., Jung, P., . . . Investigators, Near Neos. (2019). Neonatal Intubation Practice and Outcomes: An International Registry Study. *Pediatrics*, *143*(1). doi:10.1542/peds.2018-0902
- Fournier-Charriere, E., Tourniaire, B., Carbajal, R., Cimerman, P., Lassaige, F., Ricard, C., . . . Falissard, B. (2012). EVENDOL, a new behavioral pain scale for children ages 0 to 7 years in the emergency department: design and validation. *Pain*, *153*(8), 1573-1582. doi:10.1016/j.pain.2012.02.024
- Franck, L. S., Cox, S., Allen, A., & Winter, I. (2004). Parental concern and distress about infant pain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *89*(1), F71-75.
- Garrido, M. M., Kelley, A. S., Paris, J., Roza, K., Meier, D. E., Morrison, R. S., & Aldridge, M. D. (2014). Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Serv Res*, *49*(5), 1701-1720. doi:10.1111/1475-6773.12182
- Geraghty, Lucy E., Dunne, Emma A., Chathasaigh, Caitríona M. Ní, Vellinga, Akke, Adams, Niamh C., O'Curraín, Eoin M., . . . O'Donnell, Colm P.F. (2024). Video versus Direct Laryngoscopy for Urgent Intubation of Newborn Infants. *New England Journal of Medicine*, *390*(20), 1885-1894. doi:doi:10.1056/NEJMoa2402785
- Giordano, V., Deindl, P., Gal, E., Unterasinger, L., Fuiko, R., Steinbauer, P., . . . Olischar, M. (2023). Pain and neurodevelopmental outcomes of infants born very preterm. *Dev Med Child Neurol*, *65*(8), 1043-1052. doi:10.1111/dmcn.15505
- Giordano, V., Edobor, J., Deindl, P., Wildner, B., Goeral, K., Steinbauer, P., . . . Olischar, M. (2019). Pain and Sedation Scales for Neonatal and Pediatric Patients in a Preverbal Stage of Development: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*, *173*(12), 1186-1197. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.3351
- Glenn, T. J., Grathwol, M. M., McClary, J. D., Wainwright, R. J., Gorman, S. M., Rodriguez, A. M., & Bhola, M. (2019). Decreasing Time from Decision to Intubation in Premedicated Neonates: A Quality Improvement Initiative. *Pediatr Qual Saf*, *4*(6), e234. doi:10.1097/pq9.0000000000000234
- Grunau, R. (2002). Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol*, *29*(3), 373-394, vii-viii. doi:10.1016/s0095-5108(02)00012-x
- Grunau, R. E., Haley, D. W., Whitfield, M. F., Weinberg, J., Yu, W., & Thiessen, P. (2007). Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr*, *150*(2), 151-156. doi:10.1016/j.jpeds.2006.10.053

- Grunau, R. E., Oberlander, T. F., Whitfield, M. F., Fitzgerald, C., & Lee, S. K. (2001). Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics*, *107*(1), 105-112. doi:10.1542/peds.107.1.105
- Grunau, R. E., Whitfield, M. F., Petrie-Thomas, J., Synnes, A. R., Cepeda, I. L., Keidar, A., . . . Johannesen, D. (2009). Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*, *143*(1-2), 138-146. doi:10.1016/j.pain.2009.02.014
- Grunau, R. V. E., Whitfield, M. F., Petrie, J. H., & Fryer, L. E. (1994). Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain*, *56*(3), 353-359. doi:10.1016/0304-3959(94)90174-0
- Gundersen, J. K., Chakkarapani, E., Jary, S., Menassa, D. A., Scull-Brown, E., Frymoyer, A., . . . Thoresen, M. (2021). Morphine and fentanyl exposure during therapeutic hypothermia does not impair neurodevelopment. *EClinicalMedicine*, *36*, 100892. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100892
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, *336*(7650), 924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
- Haley, D. W., Weinberg, J., & Grunau, R. E. (2006). Cortisol, contingency learning, and memory in preterm and full-term infants. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(1), 108-117. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.06.007
- Hall, R. W., Kronsberg, S. S., Barton, B. A., Kaiser, J. R., Anand, K. J., & Group, Neopain Trial Investigators. (2005). Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics*, *115*(5), 1351-1359. doi:10.1542/peds.2004-1398
- Hancock, S., Newell, S., Brierley, J., & Berry, A. (2000). Premedication for neonatal intubation: current practice in Australia and the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *83*(1), F77.
- Harrison, Helen. (1986). LETTERS. *Birth*, *13*(2), 124-124. doi:https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.1986.tb01023.x
- Hatch, L. D., Grubb, P. H., Lea, A. S., Walsh, W. F., Markham, M. H., Whitney, G. M., . . . Ely, E. W. (2016). Endotracheal Intubation in Neonates: A Prospective Study of Adverse Safety Events in 162 Infants. *J Pediatr*, *168*, 62-66 e66. doi:10.1016/j.jpeds.2015.09.077
- Henderson, S. E., Sugden, D. A., & Barnett, A. L. (2007). *Movement Assessment Battery for Children-2 second edition (Movement ABC-2)*. Springer.

- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., & Flor, H. (2006). Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain, 125*(3), 278-285. doi:10.1016/j.pain.2006.08.026
- Herrick, H. M., Glass, K. M., Johnston, L. C., Singh, N., Shults, J., Ades, A., . . . Foglia, E. E. (2020). Comparison of Neonatal Intubation Practice and Outcomes between the Neonatal Intensive Care Unit and Delivery Room. *Neonatology, 117*(1), 65-72. doi:10.1159/000502611
- Herrick, H. M., O'Reilly, M. A., & Foglia, E. E. (2023). Success rates and adverse events during neonatal intubation: Lessons learned from an international registry. *Semin Fetal Neonatal Med, 28*(5), 101482. doi:10.1016/j.siny.2023.101482
- Höck, M., Posod, A., Waltner-Romen, M., Kiechl-Kohlendorfer, U., & Griesmaier, E. (2021). Less invasive surfactant administration is associated with a higher need for nonpharmacological pain-relieving interventions compared to the intubation-surfactant extubation technique in preterm infants. *Paediatr Neonatal Pain, 3*(1), 29-35. doi:10.1002/pne2.12042
- Hohmeister, J., Demirakça, S., Zohsel, K., Flor, H., & Hermann, C. (2009). Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: cognitive aspects and maternal influences. *Eur J Pain, 13*(1), 94-101. doi:10.1016/j.ejpain.2008.03.004
- Hohmeister, J., Kroll, A., Wollgarten-Hadamek, I., Zohsel, K., Demirakça, S., Flor, H., & Hermann, C. (2010). Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain, 150*(2), 257-267. doi:10.1016/j.pain.2010.04.004
- Hummel, P., Puchalski, M., Creech, S. D., & Weiss, M. G. (2008). Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol, 28*(1), 55-60. doi:10.1038/sj.jp.7211861
- Hurks, P., Hendriksen, J., Dek, J., & Kooij, A. (2016). Accuracy of Short Forms of the Dutch Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence: Third Edition. *Assessment, 23*(2), 240-249. doi:10.1177/1073191115577189
- IASP. (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain, 6*(3), 249.
- Ing, C., & Vutskits, L. (2023). Unanswered questions of anesthesia neurotoxicity in the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol, 36*(5), 510-515. doi:10.1097/aco.0000000000001295
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol, 21*(1), 23-48. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.007
- Jacqz-Aigrain, E., Daoud, P., Burtin, P., Desplanques, L., & Beaufile, F. (1994). Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet, 344*(8923), 646-650.

- Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, Riley A, Pearson C, Zuckerman B, Wang X (2020). Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry*, 77(2):180-189. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3259.
- Ji, D., & Karlik, J. (2022). Neurotoxic Impact of Individual Anesthetic Agents on the Developing Brain. *Children (Basel)*, 9(11). doi:10.3390/children 9111779
- Johnston, L., & Kwon, S. H. (2018). Moving from controversy to consensus: premedication for neonatal intubation. *J Perinatol*, 38(6), 611-613. doi:10.1038/s41372-018-0115-x
- Juujärvi S, Kallankari H, Pätsi P, Leskinen M, Saarela T, Hallman M, Aikio O (2019). Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age. *Acta Paediatr*;108(3):452-458. doi: 10.1111/apa.14614
- Juujärvi S, Saarela T, Hallman M, Aikio O (2022). Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med*;35(25):5210-5212. doi: 10.1080/14767058.2021.1875444
- Juul, S. E., Comstock, B. A., Wadhawan, R., Mayock, D. E., Courtney, S. E., Robinson, T., . . . Heagerty, P. J. (2020). A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med*, 382(3), 233-243. doi:10.1056/NEJMoa1907423
- Kakkilaya, V., & Gautham, K. S. (2023). Should less invasive surfactant administration (LISA) become routine practice in US neonatal units? *Pediatr Res*, 93(5), 1188-1198. doi:10.1038/s41390-022-02265-8
- Keane, O. A., Ourshalimian, S., Lakshmanan, A., Lee, H. C., Hintz, S. R., Nguyen, N., . . . Kelley-Quon, L. I. (2024). Institutional and Regional Variation in Opioid Prescribing for Hospitalized Infants in the US. *JAMA Netw Open*, 7(3), e240555. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.0555
- Kelleher, J., Mallya, P., & Wyllie, J. (2009). Premedication before intubation in UK neonatal units: a decade of change? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94(5), F332-335. doi:adc.2008.154518 [pii]
- 10.1136/adc.2008.154518
- Kingma, P. S. (2011). Is premedication for intubation of preterm infants the right choice? *J Pediatr*, 159(6), 883-884. doi:10.1016/j.jpeds.2011.07.039
- Klein, V. C., Gaspardo, C. M., Martinez, F. E., Grunau, R. E., & Linhares, M. B. (2009). Pain and distress reactivity and recovery as early predictors of temperament in toddlers born preterm. *Early human development*, 85(9), 569-576. doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.06.001

- Krajewski, P., Szpecht, D., & Hozejowski, R. (2020). Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-5. doi:10.1080/14767058.2020.1863365
- Kumar, P., Denson, S. E., Mancuso, T. J., & Committee on Fetus and Newborn Section on Anesthesiology and Pain Medicine. (2010). Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*, 125(3), 608-615. doi:10.1542/peds.2009-2863
- Kurul, Ş, Beckers, F. L. M., Vermeulen, M. J., Suurland, J., Hasbek, J. E., Ramakers, C. R. B., . . . Taal, H. R. (2023). Inflammation, sepsis severity and neurodevelopmental outcomes of late-onset sepsis in preterm neonates. *Pediatr Res*, 94(6), 2026-2032. doi:10.1038/s41390-023-02742-8
- Kyololo, O. M., Stevens, B. J., & Songok, J. (2021). Procedural Pain in Hospitalized Neonates in Kenya. *J Pediatr Nurs*, 58, 15-20. doi:10.1016/j.pedn.2020.11.007
- Lammers, Erin M., Johnson, Peter N., Ernst, Kimberly D., Hagemann, Tracy M., Lawrence, Shelley M., Williams, Patricia K., . . . Miller, Jamie L. (2014). Association of fentanyl with neurodevelopmental outcomes in very-low-birth-weight infants. *Ann Pharmacother*, 48(3), 335-342. doi:10.1177/1060028013514026
- Larroque, B., Breart, G., Kaminski, M., Dehan, M., Andre, M., Burguet, A., . . . Truffert, P. (2004). Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Archives of Disease in Childhood -Fetal and Neonatal Edition*, 89(2), F139-144.
- Laudenbach, V., Calo, G., Guerrini, R., Lambole, G., Benoist, J. F., Evrard, P., & Gressens, P. (2001). Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain. *J Clin Invest*, 107(4), 457-466. doi:10.1172/JCI9716
- Lawson, Jill R. (1986). LETTERS. *Birth*, 13(2), 124-125. doi:https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.1986.tb01024.x
- Le, C. N., Garey, D. M., Leone, T. A., Goodmar, J. K., Rich, W., & Finer, N. N. (2014). Impact of premedication on neonatal intubations by pediatric and neonatal trainees. *J Perinatol*, 34(6), 458-460. doi:10.1038/jp.2014.32
- Lethin, M., Paluska, M. R., Petersen, T. R., Falcon, R., & Soneru, C. (2023). Midazolam for Anesthetic Premedication in Children: Considerations and Alternatives. *Cureus*, 15(12), e50309. doi:10.7759/cureus.50309
- Lingappan, K., Neveln, N., Arnold, J. L., Fernandes, C. J., & Pammi, M. (2023). Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 5(5), Cd009975. doi:10.1002/14651858.CD009975.pub4
- Lo, E., & Kalish, B. T. (2022). Neurodevelopmental outcomes after neonatal surgery. *Pediatr Surg Int*, 39(1), 22. doi:10.1007/s00383-022-05285-x

- Lombart, B., De Stefano, C., Dupont, D., Nadji, L., & Galinski, M. (2020). Caregivers blinded by the care: A qualitative study of physical restraint in pediatric care. *Nurs Ethics*, 27(1), 230-246. doi:10.1177/0969733019833128
- Lorin F, Kong D, Siou A, Olive P, Draussin M, Mann C, Ginies P. (2020). Histoire de la douleur de l'antiquité à nos jours. Retrieved from <https://docteur-ginies.fr/histoire-de-la-douleur-de-lantiquite-a-nos-jours>
- Lorthe, E., Benhammou, V., Marchand-Martin, L., Pierrat, V., Lebeaux, C., Durox, M., . . . Ancel, P. Y. (2021). Cohort Profile: the Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels-2 (EPIPAGE-2) preterm birth cohort. *Int J Epidemiol*, 50, 1428-1429m. doi:10.1093/ije/dyaa282
- Lowe, J., Fuller, J. F., Dempsey, A. G., Do, B., Bann, C. M., Das, A., . . . Watterberg, K. L. (2023). Cortisol awakening response and developmental outcomes at 6-7 years in children born extremely preterm. *Pediatr Res*, 93(3), 689-695. doi:10.1038/s41390-022-02113-9
- Luo, F., Zhu, H., Mei, L., Shu, Q., Cheng, X., Chen, X., . . . Pan, Y. (2023). Evaluation of procedural pain for neonates in a neonatal intensive care unit: a single-centre study. *BMJ Paediatr Open*, 7(1). doi:10.1136/bmjpo-2023-002107
- Luzzati, M., Coviello, C., De Veye, H. S., Dudink, J., Lammertink, F., Dani, C., . . . Tataranno, M. L. (2023). Morphine exposure and neurodevelopmental outcome in infants born extremely preterm. *Dev Med Child Neurol*, 65(8), 1053-1060. doi:10.1111/dmcn.15510
- Maglio, S., Cavallin, F., Sala, C., Bua, B., Villani, P. E., Menciasci, A., . . . Trevisanuto, D. (2024). Neonatal intubation: what are we doing? *Eur J Pediatr*. doi:10.1007/s00431-023-05418-x
- Maheshwari, R., Tracy, M., Badawi, N., & Hinder, M. (2016). Neonatal endotracheal intubation: How to make it more baby friendly. *J Paediatr Child Health*, 52(5), 480-486. doi:10.1111/jpc.13192
- Mainardi, Virginia. (2017). Une Histoire Stupéfiante – Partie 1 : l'opium dans l'Antiquité. Retrieved from <https://www.atelierantalgie.com/blog/2017/03/16/une-histoire-stupefiante-partie-1-lopium-dans-lantiquite/>
- Mäki-Asiala, M., Axelin, A., & Pölkki, T. (2023). Parents' experiences with interprofessional collaboration in neonatal pain management: A descriptive qualitative study. *J Clin Nurs*, 32(21-22), 7860-7872. doi:10.1111/jocn.16857
- Malin, K. J., Gondwe, K. W., Fial, A. V., Moore, R., Conley, Y., White-Traut, R., & Griffith, T. (2023). Scoping Review of Early Toxic Stress and Epigenetic Alterations in the Neonatal Intensive Care Unit. *Nurs Res*, 72(3), 218-228. doi:10.1097/nnr.0000000000000652
- Mari, Judit, Franczia, Peter, Margas, Wojciech, Rutkowski, Jakub, Bebrysz, Magdalena, Bokinieć, Renata, & Seliga-Siwecka, Joanna. (2019). International consensus is needed on premedication for non-emergency neonatal intubation after survey found wide-ranging

- policies and practices in 70 countries. *Acta Paediatrica*, 109(7), 1369-1375.
doi:10.1111/apa.15119
- Marshall, T. A., Deeder, R., Pai, S., Berkowitz, G. P., & Austin, T. L. (1984). Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. *Crit Care Med*, 12(6), 501-503.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338(3), 171-179. doi:10.1056/nejm199801153380307
- McGrath, P. J. (2011). Science is not enough: the modern history of pediatric pain. *Pain*, 152(11), 2457-2459. doi:10.1016/j.pain.2011.07.018
- McGrath, P. J., & Unruh, A. M. (2002). The social context of neonatal pain. *Clinics in perinatology*, 29(3), 555-572.
- McKeown, L., Burke, K., Cobham, V. E., Kimball, H., Foxcroft, K., & Callaway, L. (2023). The Prevalence of PTSD of Mothers and Fathers of High-Risk Infants Admitted to NICU: A Systematic Review. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 26(1), 33-49. doi:10.1007/s10567-022-00421-4
- McLean, M. A., Nakajima, L., Chau, C. M. Y., Weinberg, J., Synnes, A. R., Miller, S. P., & Grunau, R. E. (2023). Cortisol levels are related to neonatal pain exposure in children born very preterm at age 18 months in two independent cohorts. *Paediatr Neonatal Pain*, 5(3), 86-95. doi:10.1002/pne2.12112
- McLean, M. A., Niknafs, N., Scoten, O. C., Chau, C. M. Y., MacKay, M., Weinberg, J., . . . Grunau, R. E. (2021). Sensory processing and cortisol at age 4 years: Procedural pain-related stress in children born very preterm. *Dev Psychobiol*, 63(5), 915-930. doi:10.1002/dev.22079
- McLean, M. A., Scoten, O. C., Chau, C. M. Y., Synnes, A., Miller, S. P., & Grunau, R. E. (2022). Association of Neonatal Pain-Related Stress and Parent Interaction With Internalizing Behaviors Across 1.5, 3.0, 4.5, and 8.0 Years in Children Born Very Preterm. *JAMA Netw Open*, 5(10), e2238088. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.38088
- McPherson, C., & Grunau, R. E. (2022). Pharmacologic Analgesia and Sedation in Neonates. *Clin Perinatol*, 49(1), 243-265. doi:10.1016/j.clp.2021.11.014
- McPherson, C., Haslam, M., Pineda, R., Rogers, C., Neil, J. J., & Inder, T. E. (2015). Brain Injury and Development in Preterm Infants Exposed to Fentanyl. *Ann Pharmacother*, 49(12), 1291-1297. doi:10.1177/1060028015606732
- McPherson, C., & Inder, T. (2017). Perinatal and neonatal use of sedation and analgesia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 22(5), 314-320. doi:10.1016/j.siny.2017.07.007
- McPherson, C., Ortinau, C. M., & Vesoulis, Z. (2021). Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol*, 41(3), 383-395. doi:10.1038/s41372-020-00878-7

- McPherson, Christopher, Miller, Steven P., El-Dib, Mohamed, Massaro, An N., & Inder, Terrie E. (2020). The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res*, *88*(2), 168-175. doi:10.1038/s41390-019-0744-6
- Melchior, M., Juif, P. E., Gazzo, G., Petit-Demoulière, N., Chavant, V., Lacaud, A., . . . Poisbeau, P. (2018). Pharmacological rescue of nociceptive hypersensitivity and oxytocin analgesia impairment in a rat model of neonatal maternal separation. *Pain*, *159*(12), 2630-2640. doi:10.1097/j.pain.0000000000001375
- Melchior, M., Kuhn, P., & Poisbeau, P. (2022). The burden of early life stress on the nociceptive system development and pain responses. *Eur J Neurosci*, *55*(9-10), 2216-2241. doi:10.1111/ejn.15153
- Milesi, C. (2014). Est-il acceptable qu'en 2014, trois quarts des nouveau-nés soient intubés sans aucune sédation en salle de naissance ? [Is it acceptable in 2014 that three-quarters of newborns are intubated without any sedation in the delivery room?]. *Arch Pediatr*, *21*(9), 929-931. doi:10.1016/j.arcped.2014.06.014
- Milesi, C., Cambonie, G., Jacquot, A., Barbotte, E., Mesnage, R., Masson, F., . . . Picaud, J. C. (2010). Validation of a neonatal pain scale adapted to the new practices in caring for preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *95*(4), F263-266. doi:10.1136/adc.2008.144758
- Mills, K. P., Lean, R. E., Smyser, C. D., Inder, T., Rogers, C., & McPherson, C. C. (2022). Fentanyl Exposure in Preterm Infants: Five-Year Neurodevelopmental and Socioemotional Assessment. *Front Pain Res (Lausanne)*, *3*, 836705. doi:10.3389/fpain.2022.836705
- Mimoglu, E., Joyce, K., Mohamed, B., Sathiyamurthy, S., & Banerjee, J. (2023). Variability of neonatal premedication practices for endotracheal intubation and LISA in the UK (NeoPRINT survey). *Early Hum Dev*, *183*, 105808. doi:10.1016/j.earlhumdev.2023.105808
- Mooney-Leber, S. M., & Brummelte, S. (2017). Neonatal pain and reduced maternal care: Early-life stressors interacting to impact brain and behavioral development. *Neuroscience*, *342*, 21-36. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.05.001
- Muniraman, H. K., Yaari, J., & Hand, I. (2015). Premedication Use Before Nonemergent Intubation in the Newborn Infant. *Am J Perinatol*, *32*(9), 821-824. doi:10.1055/s-0034-1543987
- Nakhleh-Philippe, P., Zores, C., Stern-Delfils, A., Escande, B., Astruc, D., Severac, F., & Kuhn, P. (2023). Adequacy of sedation analgesia to support the comfort of neonates undergoing therapeutic hypothermia and its impact on short-term neonatal outcomes. *Front Pediatr*, *11*, 1057724. doi:10.3389/fped.2023.1057724
- Nardin, Anne. (2007). Le médecin face à l'enfant: question(s) de sensibilité ? *Spirale*, *2*(42), 19-33. doi:10.3917/spi.042.0019

- Neches, S. K., DeMartino, C., & Shay, R. (2023). Pharmacologic Adjuncts for Neonatal Tracheal Intubation: The Evidence Behind Premedication. *Neoreviews*, *24*(12), e783-e796. doi:10.1542/neo.24-12-e783
- Neches, Sara K., Brei, Brianna K., Umoren, Rachel, Gray, Megan M., Nishisaki, Akira, Foglia, Elizabeth E., & Sawyer, Taylor. (2023). Association of full premedication on tracheal intubation outcomes in the neonatal intensive care unit: an observational cohort study. *Journal of Perinatology*, *43*(8), 1007-1014. doi:10.1038/s41372-023-01632-5
- Neel, M. L. M., Stark, A. R., & Maitre, N. L. (2018). Parenting style impacts cognitive and behavioural outcomes of former preterm infants: A systematic review. *Child Care Health Dev*, *44*(4), 507-515. doi:10.1111/cch.12561
- Néonatalogie, Société Française de. (2023). Qualité des soins et sécurité des nouveau-nés requérant des soins critiques : état des lieux en 2023. Retrieved from https://www.societe-francaise-neonatalogie.com/_files/ugd/d8ff38_6ad94734aac6452b809fab8a09d77c1c.pdf
- Ng, E., Taddio, A., & Ohlsson, A. (2017). Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*, *1*(1), CD002052. doi:10.1002/14651858.CD002052.pub3
- O'Shea, J. E., Kirolos, S., Thio, M., Kamlin, C. O. F., & Davis, P. G. (2021). Neonatal videolaryngoscopy as a teaching aid: the trainees' perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *106*(2), 168-171. doi:10.1136/archdischild-2020-319619
- Oberlander, T. F., Grunau, R. E., Whitfield, M. F., Fitzgerald, C., Pitfield, S., & Saul, J. P. (2000). Biobehavioral pain responses in former extremely low birth weight infants at four months' corrected age. *Pediatrics*, *105*(1), e6. doi:10.1542/peds.105.1.e6
- Ojha, S., Abramson, J., & Dorling, J. (2022). Sedation and analgesia from prolonged pain and stress during mechanical ventilation in preterm infants: is dexmedetomidine an alternative to current practice? *BMJ Paediatr Open*, *6*(1). doi:10.1136/bmjpo-2022-001460
- Olischar, M., Palmer, G. M., Orsini, F., Davidson, A. J., Perkins, E. J., Lee, K. J., . . . Hunt, R. W. (2014). The addition of tramadol to the standard of i.v. acetaminophen and morphine infusion for postoperative analgesia in neonates offers no clinical benefit: a randomized placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth*, *24*(11), 1149-1157. doi:10.1111/pan.12477
- Olsson, E., Ahl, H., Bengtsson, K., Vejayaram, D. N., Norman, E., Bruschetti, M., & Eriksson, M. (2021). The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. *Pain*, *162*(2), 353-360. doi:10.1097/j.pain.0000000000002046
- Oschman, A., & Rao, K. (2023). Challenges in management of refractory pain and sedation in infants. *Front Pharmacol*, *14*, 1259064. doi:10.3389/fphar.2023.1259064

- Ozawa, Y., Ades, A., Foglia, E. E., DeMeo, S., Barry, J., Sawyer, T., . . . National Emergency Airway Registry for Neonates, Investigators. (2019). Premedication with neuromuscular blockade and sedation during neonatal intubation is associated with fewer adverse events. *J Perinatol*, 39(6), 848-856. doi:10.1038/s41372-019-0367-0
- Patra, K., Greene, M. M., Patel, A. L., & Meier, P. (2016). Maternal Education Level Predicts Cognitive, Language, and Motor Outcome in Preterm Infants in the Second Year of Life. *Am J Perinatol*, 33(8), 738-744. doi:10.1055/s-0036-1572532
- Persad, E., Pizarro, A. B., & Bruschetti, M. (2023). Non-opioid analgesics for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 4(4), Cd015179. doi:10.1002/14651858.CD015179.pub2
- Pichler, K., Kuehne, B., Dekker, J., Stummer, S., Giordano, V., Berger, A., . . . Klebermass-Schrehof, K. (2023). Assessment of Comfort during Less Invasive Surfactant Administration in Very Preterm Infants: A Multicenter Study. *Neonatology*, 120(4), 473-481. doi:10.1159/000530333
- Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Arnaud, C., Kaminski, M., Resche-Rigon, M., Lebeaux, C., . . . group, Epipage- writing. (2017). Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*, 358, j3448. doi:10.1136/bmj.j3448
- Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Durrmeyer, X., Vasante, L., Burguet, A., Cambonie, G., . . . Ancel, P. Y. (2020). Perceived maternal information on premature infant's pain during hospitalization: the French EPIPAGE-2 national cohort study. *Pediatr Res*, 87, 153-162. doi:10.1038/s41390-019-0422-8
- Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Marret, S., Arnaud, C., Benhammou, V., Cambonie, G., . . . group, Epipage- writing. (2021). Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*, 373, n741. doi:10.1136/bmj.n741
- Piguet, Valérie. (2017). Une histoire stupéfiante – Partie 2: l'opium du Moyen-Age aux Lumières. Retrieved from <https://www.atelierantalgie.com/blog/2017/06/29/une-histoire-stupefiante-partie-2-lopium-du-moyen-age-aux-lumieres/>
- Pillai Riddell, R. R., Bucsea, O., Shiff, I., Chow, C., Gennis, H. G., Badovinac, S., . . . Uman, L. S. (2023). Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 6(6), Cd006275. doi:10.1002/14651858.CD006275.pub4
- Pirlotte, S., Beckman, K., Ooms, I., & Cools, F. (2024). Non-pharmacological interventions for the prevention of pain during endotracheal suctioning in ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd013353. doi:10.1002/14651858.CD013353.pub2
- Porter, F. L., Wolf, C. M., Gold, J., Lotsoff, D., & Miller, J. P. (1997). Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics*, 100(4), 626-632.

- Porter, F. L., Wolf, C. M., & Miller, J. P. (1998). The effect of handling and immobilization on the response to acute pain in newborn infants. *Pediatrics*, *102*(6), 1383-1389.
doi:10.1542/peds.102.6.1383
- Provenzi, L., Giusti, L., Fumagalli, M., Tasca, H., Ciceri, F., Menozzi, G., . . . Montirosso, R. (2016). Pain-related stress in the Neonatal Intensive Care Unit and salivary cortisol reactivity to socio-emotional stress in 3-month-old very preterm infants. *Psychoneuroendocrinology*, *72*, 161-165. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.010
- Puia-Dumitrescu, M., Comstock, B. A., Li, S., Heagerty, P. J., Perez, K. M., Law, J. B., . . . Consortium, Penut. (2021). Assessment of 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants Receiving Opioids and Benzodiazepines. *JAMA Netw Open*, *4*(7), e2115998.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.15998
- Pursley, D. M., & Zupancic, J. A. F. (2020). Using Neonatal Intensive Care Units More Wisely for At-Risk Newborns and Their Families. *JAMA Netw Open*, *3*(6), e205693.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5693
- Qiu, J., Zhao, L., Yang, Y., Zhang, J. H., Feng, Y., & Cheng, R. (2019). Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *J Matern Fetal Neonatal Med*, *32*(22), 3734-3740. doi:10.1080/14767058.2018.1471593
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., . . . Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976-1982.
doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
- Raju, T. N., Vidyasagar, D., Torres, C., Grundy, D., & Bennett, E. J. (1980). Intracranial pressure during intubation and anesthesia in infants. *J Pediatr*, *96*(5), 860-862.
- Ranger, M., Chau, C. M., Garg, A., Woodward, T. S., Beg, M. F., Bjornson, B., . . . Grunau, R. E. (2013). Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*, *8*(10), e76702. doi:10.1371/journal.pone.0076702
- Ranger, M., Synnes, A. R., Vinall, J., & Grunau, R. E. (2014). Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *European journal of pain*, *18*(6), 844-852. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00431.x
- Ranger, M., Zwicker, J. G., Chau, C. M., Park, M. T., Chakravarthy, M. M., Poskitt, K., . . . Grunau, R. E. (2015). Neonatal Pain and Infection Relate to Smaller Cerebellum in Very Preterm Children at School Age. *J Pediatr*, *167*(2), 292-298.e291. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.055
- Rao, R., Sampers, J. S., Kronsberg, S. S., Brown, J. V., Desai, N. S., & Anand, K. J. (2007). Neurobehavior of preterm infants at 36 weeks postconception as a function of morphine analgesia. *Am J Perinatol*, *24*(9), 511-517. doi:10.1055/s-2007-986675

- Reynolds, P., Bustani, P., Darby, C., Fernandez Alvarez, J. R., Fox, G., Jones, S., . . . Roehr, C. C. (2021). Less-Invasive Surfactant Administration for Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Consensus Guideline. *Neonatology*, *118*(5), 586-592. doi:10.1159/000518396
- Rezvan, P. H., White, I. R., Lee, K. J., Carlin, J. B., & Simpson, J. A. (2015). Evaluation of a weighting approach for performing sensitivity analysis after multiple imputation. *BMC Med Res Methodol*, *15*, 83. doi:10.1186/s12874-015-0074-2
- Richter, Linda. (2016). Advancing Early Childhood Development: from Science to Scale - An Executive Summary for The Lancet's Series. *The Lancet*, Vol. 389(10064).
- Rodkey, E. N., & Pillai Riddell, R. (2013). The infancy of infant pain research: the experimental origins of infant pain denial. *J Pain*, *14*(4), 338-350. doi:10.1016/j.jpain.2012.12.017
- Rovner, S. (1986). Surgery without anesthesia: can premies feel pain ? Retrieved from <https://www.washingtonpost.com/archive/lifestyle/wellness/1986/08/13/surgery-without-anesthesia-can-preemies-feel-pain/54d32183-8eed-49a8-9066-9dc7cf0afa82/>
- Roze, J. C., Denizot, S., Carbajal, R., Ancel, P. Y., Kaminski, M., Arnaud, C., . . . Breart, G. (2008). Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EPIPAGE cohort. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *162*(8), 728-733. doi:10.1001/archpedi.162.8.728
- Rozé, Jean-Christophe, Denizot, Sophie, Carbajal, Ricardo, Ancel, Pierre-Yves, Kaminski, Monique, Arnaud, Catherine, . . . Bréart, Gérard. (2008). Prolonged Sedation and/or Analgesia and 5-Year Neurodevelopment Outcome in Very Preterm Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *162*(8), 728. doi:10.1001/archpedi.162.8.728
- Rubin, D. B., & Schenker, N. (1991). Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med*, *10*(4), 585-598. doi:10.1002/sim.4780100410
- Sanagou, M., Wolfe, R., Forbes, A., & Reid, C. M. (2012). Hospital-level associations with 30-day patient mortality after cardiac surgery: a tutorial on the application and interpretation of marginal and multilevel logistic regression. *BMC Med Res Methodol*, *12*, 28. doi:10.1186/1471-2288-12-28
- Sarkar, S., Schumacher, R. E., Baumgart, S., & Donn, S. M. (2006). Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol*, *26*(5), 286-289. doi:7211499 [pii] 10.1038/sj.jp.7211499
- Sauer, C. W., Kong, J. Y., Vaucher, Y. E., Finer, N., Proudfoot, J. A., Boutin, M. A., & Leone, T. A. (2016). Intubation Attempts Increase the Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants-A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr*, *177*, 108-113. doi:10.1016/j.jpeds.2016.06.051

- Schiller, R. M., Allegaert, K., Hunfeld, M., van den Bosch, G. E., van den Anker, J., & Tibboel, D. (2018). Analgesics and Sedatives in Critically Ill Newborns and Infants: The Impact on Long-Term Neurodevelopment. *J Clin Pharmacol*, *58 Suppl 10*, S140-S150. doi:10.1002/jcph.1139
- Schmidt, B., Adelmann, C., Stutzer, H., Welzing, L., Hunseler, C., Kribs, A., & Roth, B. (2010). Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr*, *222*(2), 62-66. doi:10.1055/s-0029-1225348
- Seguin, J. H., Erenberg, A., & Leff, R. D. (1994). Safety and efficacy of sufentanil therapy in the ventilated infant. *Neonatal Netw*, *13*(4), 37-40.
- Selvanathan, T., Ufkes, S., Guo, T., Chau, V., Branson, H. M., Ibrahim, G. M., . . . Miller, S. P. (2024). Pain Exposure and Brain Connectivity in Preterm Infants. *JAMA Netw Open*, *7*(3), e242551. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.2551
- Selvanathan, T., Zaki, P., McLean, M. A., Au-Young, S. H., Chau, C. M. Y., Chau, V., . . . Miller, S. P. (2023). Early-life exposure to analgesia and 18-month neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *Pediatr Res*. doi:10.1038/s41390-023-02536-y
- Shaw, R. J., Givrad, S., Poe, C., Loi, E. C., Hoge, M. K., & Scala, M. (2023). Neurodevelopmental, Mental Health, and Parenting Issues in Preterm Infants. *Children (Basel)*, *10*(9). doi:10.3390/children10091565
- Shetty, A. P., Halemani, K., Issac, A., Thimmappa, L., Dhiraaj, S., K, R., . . . Upadhyaya, V. D. (2024). Prevalence of anxiety, depression, and stress among parents of neonates admitted to neonatal intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*, *67*(2), 104-115. doi:10.3345/cep.2023.00486
- Simon, L., Trifa, M., Mokhtari, M., Hamza, J., & Treluyer, J. M. (2004). Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Med*, *32*(2), 565-568. doi:10.1097/01.CCM.0000108883.58081.E3
- Simons, S. H., van Dijk, M., van Lingen, R. A., Roofthoof, D., Duivenvoorden, H. J., Jongeneel, N., . . . Tibboel, D. (2003). Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA*, *290*(18), 2419-2427. doi:10.1001/jama.290.18.2419
- Skellern, C. Y., Rogers, Y., & O'Callaghan, M. J. (2001). A parent-completed developmental questionnaire: follow up of ex-premature infants. *J Paediatr Child Health*, *37*(2), 125-129.
- Snyers, D., Tribolet, S., & Rigo, V. (2022). Intranasal Analgosedation for Infants in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Neonatology*, *119*(3), 273-284. doi:10.1159/000521949
- Soreze, Y., Audureau, E., Decobert, F., Jaby, O., Blary, S., Danan, C., & Durrmeyer, X. (2017). Reduced Sufentanil Doses are Effective for Postoperative Analgesia After Ductal Closure in Extremely

- Premature Infants: A 10 Years Retrospective Cohort Study. *Clin J Pain*, 33(12), 1109-1116. doi:10.1097/AJP.0000000000000487
- Soyer-Courtioux, Caroline. (2001). La douleur chez l'enfant : évolution des connaissances vers une meilleure prise en charge. Retrieved from <https://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-77064> website:
- Steinbauer, P., Deindl, P., Fuiko, R., Unterasinger, L., Cardona, F., Wagner, M., . . . Giordano, V. (2020). Long-term impact of systematic pain and sedation management on cognitive, motor, and behavioral outcomes of extremely preterm infants at preschool age. *Pediatr Res*. doi:10.1038/s41390-020-0979-2
- Steinbauer, P., Monje, F. J., Kothgassner, O., Goreis, A., Eva, C., Wildner, B., . . . Giordano, V. (2022). The consequences of neonatal pain, stress and opiate administration in animal models: An extensive meta-analysis concerning neuronal cell death, motor and behavioral outcomes. *Neurosci Biobehav Rev*, 137, 104661. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104661
- Steinhorn, R., McPherson, C., Anderson, P. J., Neil, J., Doyle, L. W., & Inder, T. (2015). Neonatal morphine exposure in very preterm infants-cerebral development and outcomes. *J Pediatr*, 166(5), 1200-1207 e1204. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.012
- Sterne, J. A., White, I. R., Carlin, J. B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M. G., . . . Carpenter, J. R. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*, 338, b2393. doi:10.1136/bmj.b2393
- Stevens, B. J., Abbott, L. K., Yamada, J., Harrison, D., Stinson, J., Taddio, A., . . . Finley, G. A. (2011). Epidemiology and management of painful procedures in children in Canadian hospitals. *Cmaj*, 183(7), E403-410. doi:10.1503/cmaj.101341
- Sweet, D. G., Carnielli, V. P., Greisen, G., Hallman, M., Klebermass-Schrehof, K., Ozek, E., . . . Halliday, H. L. (2023). European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*, 120(1), 3-23. doi:10.1159/000528914
- Szatkowski, L., Sharkey, D., Budge, H., & Ojha, S. (2023). Association between opioid use during mechanical ventilation in preterm infants and evidence of brain injury: a propensity score-matched cohort study. *EClinicalMedicine*, 65, 102296. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102296
- Szczapa, T., Hożejowski, R., & Krajewski, P. (2020). Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice-Experience of a mid-sized country. *PLoS One*, 15(7), e0235363. doi:10.1371/journal.pone.0235363
- Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A. L., & Koren, G. (1997). Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*, 349(9052), 599-603. doi:10.1016/S0140-6736(96)10316-0

- Taddio, A., Shah, V., Gilbert-MacLeod, C., & Katz, J. (2002). Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*, *288*(7), 857-861.
doi:10.1001/jama.288.7.857
- Takebe, Y., Shiina, M., Sugamiya, Y., Nakae, Y., Katayama, T., Otani, T., . . . Takanishi, A. (2021). Development of Neonatal Airway Management Simulator for Evaluation of Tracheal Intubation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, *2021*, 7535-7538.
doi:10.1109/embc46164.2021.9630456
- Tauzin, M., Gouyon, B., Hirt, D., Carbajal, R., Gouyon, J. B., Brunet, A. C., . . . Durrmeyer, X. (2022). Frequencies, Modalities, Doses and Duration of Computerized Prescriptions for Sedative, Analgesic, Anesthetic and Paralytic Drugs in Neonates Requiring Intensive Care: A Prospective Pharmacoepidemiologic Cohort Study in 30 French NICUs From 2014 to 2020. *Front Pharmacol*, *13*, 939869. doi:10.3389/fphar.2022.939869
- Tauzin, M., Marchand-Martin, L., Lebeaux, C., Breinig, S., Claris, O., Tourneux, P., . . . Durrmeyer, X. (2021). Neurodevelopmental Outcomes after Premedication with Atropine/Propofol vs Atropine/Atracurium/Sufentanil for Neonatal Intubation: 2-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*, *231*, 273-277.e273. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.001
- Thill, B. (2023). The fetal pain paradox. *Front Pain Res (Lausanne)*, *4*, 1128530.
doi:10.3389/fpain.2023.1128530
- Tréluyer, L., Jarreau, P. H., Marchand-Martin, L., Benhammou, V., Nuytten, A., Berquin, P., . . . Torchin, H. (2022). Bronchopulmonary Dysplasia and Risk of Developmental Delay: An EPIPAGE-2 Cohort Study. *Neonatology*, *119*(1), 124-128. doi:10.1159/000520451
- Tribolet, S., Hennuy, N., Snyers, D., Lefebvre, C., & Rigo, V. (2022). Analgosedation before Less-Invasive Surfactant Administration: A Systematic Review. *Neonatology*, 1-14.
doi:10.1159/000521553
- Tristao, R. M., Vilela, L. R., Marques, L. A., Neiva, E. R., Costa, K. N., de Jesus, J. A. L., & Fournier-Charriere, E. (2021). Adaptation and validation of the EVENDOL scale to assess pain in neonates in Portuguese language. *Early Hum Dev*, *152*, 105285.
doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105285
- Umoren, R. A., Sawyer, T. L., Ades, A., DeMeo, S., Foglia, E. E., Glass, K., . . . Nishisaki, A. (2020). Team Stress and Adverse Events during Neonatal Tracheal Intubations: A Report from NEAR4NEOS. *Am J Perinatol*, *37*(14), 1417-1424. doi:10.1055/s-0039-1693698
- Unruh, A. M. (1992). Voices from the past: ancient views of pain in childhood. *Clin J Pain*, *8*(3), 247-254.

- Valeri, B. O., Holsti, L., & Linhares, M. B. (2015). Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain, 31*(4), 355-362. doi:10.1097/AJP.0000000000000114
- Valeri, B. O., Ranger, M., Chau, C. M., Cepeda, I. L., Synnes, A., Linhares, M. B., & Grunau, R. E. (2016). Neonatal Invasive Procedures Predict Pain Intensity at School Age in Children Born Very Preterm. *Clin J Pain, 32*(12), 1086-1093. doi:10.1097/ajp.0000000000000353
- van den Anker, J. N., & Allegaert, K. (2017). Harmonized Use of Frequently Prescribed Medicines in Preterm Neonates: Mission Impossible? *J Pediatr, 180*, 13-14. doi:10.1016/j.jpeds.2016.10.050
- van den Bosch, G. E., Tibboel, D., de Graaff, J. C., El Marroun, H., van der Lugt, A., White, T., & van Dijk, M. (2022). Neonatal Pain, Opioid, and Anesthetic Exposure; What Remains in the Human Brain After the Wheels of Time? *Front Pediatr, 10*, 825725. doi:10.3389/fped.2022.825725
- van den Bosch, G. E., van Dijk, M., Tibboel, D., & de Graaff, J. C. (2017). Long-term effects of early exposure to stress, pain, opioids and anaesthetics on pain sensitivity and neurocognition. *Curr Pharm Des, 23*(38), 5879-5886. doi:10.2174/1381612823666170926150259
- van den Hoogen, N. J., de Kort, A. R., Allegaert, K. M., Joosten, E. A., Simons, S. H. P., Tibboel, D., & van den Bosch, G. E. (2019). Developmental neurobiology as a guide for pharmacological management of pain in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med, 24*(4), 101012. doi:10.1016/j.siny.2019.05.004
- van Dijk, M., Roofthoof, D. W., Anand, K. J., Guldmond, F., de Graaf, J., Simons, S., . . . Tibboel, D. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain, 25*(7), 607-616. doi:10.1097/AJP.0b013e3181a5b52a
- van Straaten, H. L., Rademaker, C. M., & de Vries, L. S. (1992). Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther, 19*(4), 191-195.
- VanLooy, J. W., Schumacher, R. E., & Bhatt-Mehta, V. (2008). Efficacy of a premedication algorithm for nonemergent intubation in a neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother, 42*(7), 947-955. doi:10.1345/aph.1K665
- Variyath, A. M., & Brobbey, A. (2020). Variable selection in multivariate multiple regression. *PLoS One, 15*(7), e0236067. doi:10.1371/journal.pone.0236067
- Vederhus, B. J., Eide, G. E., Natvig, G. K., Markestad, T., Graue, M., & Halvorsen, T. (2012). Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm. *J Pain, 13*(10), 978-987. doi:10.1016/j.jpain.2012.07.008

- Vinall, J., & Grunau, R. E. (2014). Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*, *75*(5), 584-587. doi:10.1038/pr.2014.16
- Vinall, J., Miller, S. P., Bjornson, B. H., Fitzpatrick, K. P., Poskitt, K. J., Brant, R., . . . Grunau, R. E. (2014). Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*, *133*(3), 412-421. doi:10.1542/peds.2013-1863
- Vinall, J., Miller, S. P., Chau, V., Brummelte, S., Synnes, A. R., & Grunau, R. E. (2012). Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*, *153*(7), 1374-1381. doi:10.1016/j.pain.2012.02.007
- Vinall, J., Miller, S. P., Synnes, A. R., & Grunau, R. E. (2013). Parent behaviors moderate the relationship between neonatal pain and internalizing behaviors at 18 months corrected age in children born very prematurely. *Pain*, *154*(9), 1831-1839. doi:10.1016/j.pain.2013.05.050
- Vinall, J., Noel, M., Disher, T., Caddell, K., & Campbell-Yeo, M. (2018). Memories of Infant Pain in the Neonatal Intensive Care Unit Influence Posttraumatic Stress Symptoms in Mothers of Infants Born Preterm. *Clin J Pain*, *34*(10), 936-943. doi:10.1097/ajp.0000000000000620
- Walker, S. M. (2019). Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*, *24*(4), 101005. doi:10.1016/j.siny.2019.04.005
- Walker, S. M., Franck, L. S., Fitzgerald, M., Myles, J., Stocks, J., & Marlow, N. (2009). Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain*, *141*(1-2), 79-87. doi:10.1016/j.pain.2008.10.012
- Walker, S. M., Melbourne, A., O'Reilly, H., Beckmann, J., Eaton-Rosen, Z., Ourselin, S., & Marlow, N. (2018). Somatosensory function and pain in extremely preterm young adults from the UK EPICure cohort: sex-dependent differences and impact of neonatal surgery. *Br J Anaesth*, *121*(3), 623-635. doi:10.1016/j.bja.2018.03.035
- Walter-Nicolet, E. (2018). Pourquoi et comment prendre en charge la douleur du nouveau-né en salle de naissance ? *Rev Med Perinat*, *10* (1), 41-49. doi:10.3166/rmp-2018-0004
- Walter-Nicolet E, Moussa, Bolot P. (2023). Systematic neonatal pain evaluation in the delivery room: Does it matter ? *Journal of Neonatal Nursing*(29), 135-138. doi:10.1016/j.jnn.2022.04.002
- Walter-Nicolet, E. (2015). [Diagnosing pain in the neonate: why and how?]. *Arch Pediatr*, *22*(5 Suppl 1), 97-98. doi:10.1016/S0929-693X(15)30049-X
- Walter-Nicolet, E., Annequin, D., Biran, V., Mitanchez, D., & Tourniaire, B. (2010). Pain management in newborns: from prevention to treatment. *Paediatr Drugs*, *12*(6), 353-365. doi:10.2165/11318900-000000000-00000
- Walter-Nicolet, E., Calvel, L., Gazzo, G., Poisbeau, P., & Kuhn, P. (2017). Neonatal Pain, Still Searching for the Optimal Approach. *Curr Pharm Des*, *23*(38), 5861-5878. doi:10.2174/1381612823666171017164957

- Walter-Nicolet, E., Courtois, E., Milesi, C., Ancel, P. Y., Beuchee, A., Tourneux, P., . . . Durrmeyer, X. (2019). Premedication practices for delivery room intubations in premature infants in France: Results from the EPIPAGE 2 cohort study. *PLoS One*, *14*(4), e0215150. doi:10.1371/journal.pone.0215150
- Walter-Nicolet, E., Flamant, C., Negrea, M., Parat, S., Hubert, P., & Mitanchez, D. (2007). [Premedication before tracheal intubation in French neonatal intensive care units and delivery rooms]. *Arch Pediatr*, *14*(2), 144-149. doi:10.1016/j.arcped.2006.10.023
- Walter-Nicolet, E., L., Marchand Martin, I., Guellec, V., Biran, M., Moktari, E., Zana-Taieb, & al., et. (2021). Premedication practices for neonatal tracheal intubation: Results from the EIPPAIN-2 prospective cohort study and comparison with EIPPAIN-1. *Pediatric and Neonatal Pain*, <https://doi.org/10.1002/pne2.12048>. doi:<https://doi.org/10.1002/pne2.12048>
- Walter-Nicolet, E., Zanichelli, C., Coquery, S., & Cimerman, P. (2014). [Implementation of a specific premedication protocol for tracheal intubation in the delivery room. Practice in two level-III hospitals]. *Arch Pediatr*, *21*(9), 961-967. doi:10.1016/j.arcped.2014.02.006
- Watterberg, K. L., Hintz, S. R., Do, B., Vohr, B. R., Lowe, J., Newman, J. E., . . . Higgins, R. D. (2019). Adrenal function links to early postnatal growth and blood pressure at age 6 in children born extremely preterm. *Pediatr Res*, *86*(3), 339-347. doi:10.1038/s41390-018-0243-1
- Wei, Sunny. (2016). *Neonatal anesthesia - The origins of controversy*.
- Wesson, S. C. (1982). Ligation of the ductus arteriosus: anesthesia management of the tiny premature infant. *AANA J*, *50*(6), 579-582.
- Wheeler, B., Broadbent, R., & Reith, D. (2012). Premedication for neonatal intubation in Australia and New Zealand: a survey of current practice. *J Paediatr Child Health*, *48*(11), 997-1000. doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02589.x
- Wheeler, C. R., & Smallwood, C. D. (2020). 2019 Year in Review: Neonatal Respiratory Support. *Respir Care*, *65*(5), 693-704. doi:10.4187/respcare.07720
- White, I. R., Royston, P., & Wood, A. M. (2011). Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*, *30*(4), 377-399. doi:10.1002/sim.4067
- Whyte, S., Birrell, G., & Wyllie, J. (2000). Premedication before intubation in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *82*(1), F38-41.
- Williams, M. D., & Lascelles, B. D. X. (2020). Early Neonatal Pain-A Review of Clinical and Experimental Implications on Painful Conditions Later in Life. *Front Pediatr*, *8*, 30. doi:10.3389/fped.2020.00030
- Zeger, S. L., & Liang, K. Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*, *42*(1), 121-130.
- Ziegler, J. W., & Todres, I. D. (1992). Intubation of newborns. *Am J Dis Child*, *146*(2), 147-149.

Zimmerman, Kanecia O., Smith, P. Brian, Benjamin, Daniel K., Laughon, Matthew, Clark, Reese, Traube, Chani, . . . Hornik, Christoph P. (2017). Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants. *J Pediatr*, 180, 99-104.e101.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.001>

Zwicker, J. G., Grunau, R. E., Adams, E., Chau, V., Brant, R., Poskitt, K. J., . . . Miller, S. P. (2013). Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatr Neurol*, 48(2), 123-129.e121.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.016

Zwicker, Jill G., Miller, Steven P., Grunau, Ruth E., Chau, Vann, Brant, Rollin, Studholme, Colin, . . . Tam, Emily W. Y. (2016). Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. *J Pediatr*, 172, 81-87.e82.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.024>