

Quelle prémédication avant la pratique des méthodes d'administration moins invasives du surfactant exogène en salle de naissance ?

Premedication for Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in the Delivery Room

J.-L. Chabernaud

© Lavoisier SAS 2021

Résumé La méthode LISA (Less Invasive Surfactant Administration) améliore le pronostic vital et le devenir à moyen et long termes des nouveau-nés présentant une maladie des membranes hyalines, surtout si l'administration de surfactant exogène est précoce (< 2 heures de vie). Les publications internationales décrivent une baisse de la mortalité de 25 %, de la fréquence de la dysplasie bronchopulmonaire de 30 % et une diminution franche de la durée en jours de ventilation invasive par rapport à la technique INTubation-SURfactant-Extubation. Même si de nouvelles approches moins inconfortables et douloureuses sont actuellement étudiées pour l'administration du surfactant (recours au masque laryngé ou administration en aérosol), de nombreuses limites techniques persistent pour leur mise pratique. Une prémédication avant la mise en place chez le nouveau-né de la procédure LISA s'avère aujourd'hui indispensable, en raison de l'inconfort et de la douleur liée à laryngoscopie pour exposer la glotte de la trachée au cours de ce geste et afin d'en augmenter le taux de réussite. Le propofol et la kétamine sont les deux médicaments qui présentent la meilleure efficacité pour réduire les scores de douleur et sont les mieux tolérés. Certains auteurs leur préfèrent l'utilisation d'un opioïde de synthèse à visée analgésique comme le rémifentanil, en raison d'une sécurité d'utilisation plus élevée. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour s'assurer de la sécurité d'emploi d'association de ces différents médicaments sédatifs et/ou analgésiques dans cette indication.

Mots clés Analgésie · Kétamine · Less Invasive Surfactant Administration · Maladie des membranes hyalines · Propofol · Rémifentanil · Salle de naissance · Sédation

Abstract The use of thin catheter technique for exogenous surfactant delivery, as Less Invasive Surfactant Administration (LISA), not only reduces the need for mechanical ventilation (within 72 hours of life or during hospitalization), but also decreases the incidence of bronchopulmonary dysplasia, pneumothorax, and hemodynamically significant patent ductus arteriosus when compared with a standard endotracheal intubation procedure with sedation. Recent studies show that LISA might lead to fewer other complications of preterm birth, such as severe intraventricular hemorrhage. LISA should always be performed with the use of sedative premedication. LISA is increasingly used in spontaneously breathing premature infants supported with continuous positive airway pressure, but little data is available to guide adequate premedication for this procedure. Propofol and ketamine seem to be effective for reducing pain scores, with acceptable tolerance for the LISA procedure, although propofol seems to be easier to titrate in this population. The administration of 2 µg/kg remifentanil as premedication in premature infants can provide stable hemodynamics and good analgesic effects. More research is obviously needed to determine the best premedication strategy.

Keywords Analgesia · Delivery room · Ketamine · Less Invasive Surfactant Administration · Propofol · Remifentanil · Respiratory distress syndrome · Sedation

J.-L. Chabernaud (✉)

SMUR pédiatrique des Hauts-de-Seine,
service de pédiatrie et réanimation néonatales,
DMU Santé des femmes et nouveau-né,
AP-HP, Université Paris-Saclay,
F-92141 Clamart cedex, France
e-mail : jean-louis.chabernaud-ext@aphp.fr

Hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux,
F-92141 Clamart cedex, France

Introduction

La maladie des membranes hyalines (MMH) (ou *respiratory distress syndrome* [RDS] dans les pays anglo-saxons), liée à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en surfactant pulmonaire marqué, affecte 85 % des nouveau-nés prématurés nés avant

32 semaines d'âge gestationnel (AG). Pour cette population de nouveau-nés, lorsque l'intubation en salle de naissance n'est pas nécessaire, la stratégie actuelle de prise en charge inclut la ventilation non invasive de type *continuous positive airway pressure* (CPAP) ou PPC, l'administration précoce de surfactant exogène d'origine animale et une limitation du recours à l'intubation trachéale et à la ventilation invasive mécanique. Les recommandations européennes concernant la prise en charge des détresses respiratoires néonatales de 2019 préconisent de préférer la méthode LISA (Less Invasive Surfactant Administration) comme mode d'administration du surfactant pour les nouveau-nés présentant une MMH (RDS) lorsque la ventilation non invasive (VNI) ne suffit pas à les stabiliser rapidement en salle de naissance [1]. En effet, depuis quelques années se sont développées pour cette population de nouveau-nés des procédures moins invasives d'administration du surfactant exogène permettant d'éviter de recourir à une intubation endotrachéale [2,3]. Nous allons en rappeler les avantages puis développer les méthodes permettant d'améliorer le confort du nouveau-né et de lui éviter de ressentir de la douleur au cours de ce geste, en lui apportant une sédation-analgésie à la fois efficace et bien tolérée.

Méthodes moins invasives d'administration du surfactant exogène

Les deux stratégies les plus prometteuses combinant l'utilisation de la VNI précoce et les effets favorables du traitement par le surfactant exogène sont :

- la méthode INSURE (« INTubation-SURfactant-Extubation ») qui comprend plusieurs phases successives : d'abord, une sédation-analgésie avant intubation endotrachéale, puis une courte période de ventilation mécanique, l'administration intratrachéale de surfactant suivie d'une extubation rapide afin de remettre le nouveau-né en VNI [2,4,6] ;
- la LISA ou *minimally invasive surfactant therapy* (MIST) [4–8]. Au cours de cette méthode, une fine sonde gastrique ou d'aspiration (CH6) est insérée ou le LISAcath® (Cathéter pour instillation endotrachéale CHIESI SAS, Bois-Colombes, France) sous laryngoscopie directe ou indirecte (vidéolaryngoscope), dans la trachée du prématuré en ventilation spontanée et sous VNI, afin d'administrer lentement le surfactant exogène sur plusieurs minutes [5,7,8]. La sonde ou le cathéter est alors retiré et la VNI est poursuivie. La procédure MIST est une approche très similaire consistant à positionner sous laryngoscopie directe un cathéter vasculaire rigide dans la trachée mais sans utiliser une pince de Magill [9].

Avantages des techniques d'administration moins invasives du surfactant exogène

L'avantage principal de ces stratégies est d'éviter les effets délétères potentiels pour la structure bronchopulmonaire d'une ventilation en pression positive. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés, comparant la méthode INSURE avec intubation trachéale standard, suivie d'une administration de surfactant exogène et d'une ventilation mécanique conventionnelle (VMC), a rapporté une réduction du recours à la ventilation assistée et une diminution du risque de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) [6]. En revanche, les études comparant la méthode INSURE prophylactique avec la mise en VNI précoce n'ont retrouvé aucun bénéfice d'INSURE par rapport à la VNI [10,11]. Deux méta-analyses ont également démontré que la méthode INSURE prophylactique ne procure pas une survie plus importante sans DBP [12,13].

La procédure LISA fut décrite pour la première fois au début des années 1990 et fut redécouverte environ dix ans plus tard [6,14]. Elle a été largement utilisée en Allemagne, et son développement est croissant dans plusieurs pays européens. Parmi les méthodes non invasives d'utilisation thérapeutique du surfactant exogène, la méthode LISA est celle qui a été la plus étudiée [2,7,8,15]. Le premier essai clinique randomisé réalisé dans un réseau périnatal allemand incluant 220 extrêmes prématurés de 26–28 SA a démontré que l'on observait dans la cohorte LISA une diminution du recours à la VMC et de la durée médiane (en jours) de celle-ci [16]. Une étude multicentrique effectuée dans le même réseau et incluant 1 103 nouveau-nés grands prématurés d'AG inférieur à 32 SA a mis en évidence des taux plus bas de VMC et de DBP après utilisation de la méthode LISA [17]. De plus, sept essais randomisés et contrôlés ont évalué l'efficacité et la sécurité de LISA avec quatre essais comparant LISA et INSURE [18–20], et trois essais comparant LISA à l'administration de surfactant après intubation [16,21,22]. Deux méta-analyses intégrant ces essais randomisés et contrôlés ont mis en évidence dans les cohortes de nouveau-nés ayant bénéficié d'une méthode LISA une diminution de 30 % des échecs de VNI et de la nécessité de recourir à la VMC dans les premières 72 heures de vie, de la fréquence des décès ainsi que de l'installation d'une DBP à 36 semaines d'âge corrigé [23,24]. Une autre méta-analyse comprenant 30 essais et environ 5 600 prématurés d'AG inférieur à 33 SA a comparé l'efficacité des différentes stratégies de VNI incluant CPAP, INSURE, LISA et pression positive nasale intermittente (*nasal positive-pressure ventilation* : NIPPV) avec celle de la VMC pour éviter le décès et la DBP [6]. C'est l'utilisation de la méthode LISA qui est associée au plus faible risque de ces deux types de conséquences secondaires [6].

Il faut cependant reconnaître que les études incluses dans ces méta-analyses étaient assez hétérogènes. Certains des essais randomisés et contrôlés qui en faisaient partie comparaient LISA à INSURE (la technique d'administration du surfactant était différente selon les groupes étudiés) et certaines études comparaient la LISA à l'intubation trachéale classique suivie d'une mise en VMC. Des différences importantes existaient à la fois dans la façon d'administrer le surfactant exogène et dans le type de support respiratoire. Une récente méta-analyse publiée en 2019 a tenté de limiter l'hétérogénéité des études en effectuant deux analyses comparatives strictes l'une de LISA avec INSURE et l'autre de LISA avec l'intubation trachéale standard et la VMC. La méthode LISA ne s'est pas montrée supérieure en termes de diminution de la fréquence de la DBP ou des taux de décès et de DBP chez les patients étudiés [15]. En outre, tous les groupes testés dans les essais randomisés et contrôlés sont de petite taille (environ 450 prématurés) et présentent un risque élevé de biais d'évaluation, car ils incluent soit des nouveau-nés très immatures dans deux études [16,21], soit des prématurés modérés [19,20] ou encore des prématurés tardifs dans d'autres publications [18,22]. La plus vaste étude de cohorte jamais réalisée comparant LISA avec l'administration standard de surfactant exogène a été publiée en 2018 par le réseau néonatal germanique (German Neonatal Network) rapportant les données de 7,533 extrêmes prématurés ($AG \leq 28$ SA) parmi lesquels 1,214 nouveau-né a bénéficié de la méthode LISA [25]. La LISA y était associée à une réduction du risque de mortalité et de DBP, ainsi que de séquelles secondaires, sauf en ce qui concerne les perforations intestinales focales [25]. De plus, en réduisant les besoins en ventilation mécanique et les complications qui lui sont associées, la méthode LISA permet de réduire de façon significative le nombre d'actes diagnostiques et thérapeutiques au cours de la première semaine de vie des prématurés [26]. Ces résultats s'expliquent par le fait que la durée prolongée de la VMC est associée chez ces enfants à un risque accru de décès, de morbidité respiratoire sévère (DBP) et de pronostic neurologique défavorable. L'amélioration de la prise en charge des prématurés est également liée à l'essor de la VNI, en particulier l'application d'une pression positive continue des voies aériennes (CPAP) ainsi que l'utilisation des canules nasales à haut débit d'oxygène (CNHD).

Un guide pratique détaillant l'ensemble des aspects d'utilisation de la méthode LISA a été publié en 2019 [27]. La même année, de Luca et al. ont émis dans un article de vives réserves à l'égard de la méthode LISA et exposé plusieurs possibles biais méthodologiques [28]. Cependant, en 2021, une revue systématique des publications existantes à propos de la LISA (13 essais randomisés contrôlés conduits sur 1 931 prématurés) avec méta-analyse ainsi qu'une revue très complète de la *Cochrane Library* ont été publiées qui confirment l'intérêt et les avantages de la méthode LISA [29,30].

Comment améliorer les conditions de confort pour l'administration du surfactant ?

De nouvelles approches moins inconfortables et moins douloureuses pour délivrer dans la trachée du nouveau-né le surfactant sont actuellement étudiées, comme l'administration au moyen d'un masque laryngé, ce qui n'est possible techniquement que pour un bébé de poids de naissance de plus de 2 kg [31–33], ou l'administration en aérosol, actuellement limitée par la taille des molécules de surfactant [34].

Dans la plupart des protocoles de type LISA, une dose de charge de caféine (20 mg/kg), afin de prévenir la survenue d'apnées, puis de l'atropine (0,01 à 0,02 mg/kg ou 10 à 20 μ g/kg) afin de prévenir toute bradycardie vagale réflexe pendant toute la durée de la laryngoscopie et du placement de la sonde ou du cathéter dans la trachée du nouveau-né sont administrées par voie intraveineuse cinq à dix minutes avant le début de la procédure [6]. Environ une à deux minutes avant de débiter, la LISA du saccharose à 20 % (0,1 ml/kg) est administrée par voie orale. L'enfant est emmaillotté afin de le contenir doucement et lui procurer du confort.

Pourquoi et comment apporter une sédation-analgésie ?

Chez le grand prématuré, il paraît logique d'utiliser une prémédication comportant une sédation-analgésie avant la LISA en raison de l'impact délétère (inconfort, douleur et accès de bradycardie vagale ou de désaturation en oxygène, augmentation de la pression artérielle, apnées, augmentation de la pression intracrânienne avec risque accru d'hémorragie intraventriculaire) de la laryngoscopie pour l'exposition de la glotte, et cela malgré un risque plus élevé de survenue d'apnées. L'un des principaux obstacles à la diffusion plus importante de la procédure LISA dans les centres périnataux est l'absence de consensus pour la prémédication par un sédatif et/ou un analgésique lors de la pratique de la méthode LISA, en raison de l'absence de preuve définitive d'un rapport bénéfice/risque favorable [35,36]. En fait, dans la plupart des études publiées, les patients ne recevaient aucune sédation ou le choix de celle-ci était laissé à la discrétion des cliniciens [37].

Différentes approches médicamenteuses permettant une ventilation spontanée sont en cours d'évaluation. En pratique, le(s) agent(s) sédatif(s) et/ou analgésique(s) idéal(s) devra(en)t avoir un effet d'apparition rapide, une courte durée d'action et interférer le moins possible avec la physiologie et la régulation de la respiration, afin de ne conserver qu'un support respiratoire non invasif au cours de la procédure. Pour la sédation ou l'anxiolyse, il est possible d'utiliser une benzodiazépine comme le midazolam [38,39] ou du propofol [40]. La dexmétomidine, agoniste sélectif des

récepteurs alpha-2 à visée sédatif/anxiolytique, combinant un effet sédatif et analgésique et le maintien de la commande ventilatoire, connaît également un certain engouement en pédiatrie [41]. Plusieurs morphiniques de synthèse, comme le fentanyl [42,43], le sufentanil et le rémifentanil [37] ou la kétamine [44], peuvent également être administrés à visée essentiellement antalgique.

Quels médicaments de sédation et d'anxiolyse proposer ?

Midazolam

Le midazolam est l'hypnotique le plus utilisé dans les services de néonatalogie [45]. Il agit par inhibition en se fixant sur les récepteurs acides gamma-aminobutyriques (GABA), provoquant ainsi une hyperpolarisation des neurones grâce à une entrée intracellulaire de chlore. Des données de pharmacocinétique existent en néonatalogie. La posologie en intraveineux est de 0,05 à 0,1 mg/kg sur cinq minutes. Après une dose de 0,1 mg/kg en intraveineux, la clairance du midazolam est diminuée dans cette population, il est retrouvé une C_{max} de 108 ng/ml avec un t_{max} de 30 minutes et une demi-vie d'élimination de 6,3 heures (intervalle : 2,6–17,7 heures) [46]. Chez le prématuré, l'activité hypnotique apparaît dans les une à deux minutes avec une demi-vie d'élimination plasmatique médiane de 6,3 heures [46].

Midazolam par voie nasale

La biodisponibilité par voie nasale du midazolam se situe entre 50 et 80 % [46]. Les études de pharmacocinétique étudiant la voie intranasale sont nombreuses et permettent de conclure que des posologies de 0,1 à 0,2 mg/kg permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques dans les seuils de sédation reconnus chez l'adulte (30–100 ng/ml), ceux de l'enfant n'étant pas réellement connus [47]. L'un des inconvénients de l'administration de la forme intraveineuse en intranasal est son caractère douloureux (irritation, brûlure) lors de l'instillation du fait d'un pH très acide à 3,3. L'adjonction de lidocaïne avant l'instillation intranasale de midazolam avait été suggérée, mais ne semble pas apporter de bénéfice. Son utilisation est également discutée chez le nouveau-né en raison d'une éventuelle toxicité cérébrale ou cardiaque [48].

Deux études ont rapporté l'expérience de la sédation par midazolam intranasal avant l'intubation du nouveau-né en salle de naissance [38,39]. La première était une étude pilote évaluant essentiellement la faisabilité de l'utilisation de ce produit par cette voie dans cette indication [38]. Dans la seconde étude (qui était randomisée et contrôlée) comparant midazolam et kétamine, après avoir augmenté la posologie

initiale à 0,2 mg/kg et avoir autorisé à répéter une fois cette dose au bout de sept minutes, le confort et la sédation étaient jugés de bonne qualité chez 89 % des patients du groupe midazolam [39]. Il est préférable d'éviter de dépasser deux doses de ce sédatif [39]. En raison d'un risque de désaturation en oxygène et/ou d'hypotension artérielle, le midazolam est déconseillé en prémédication chez les prématurés d'âge corrigé inférieur à 34 semaines d'aménorrhée (SA) [49,50].

Propofol

Le propofol, agoniste des récepteurs GABA et antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), associe plusieurs effets bénéfiques : analgésie, sédation et amnésie. Il a le grand intérêt d'être rapide à préparer et de posséder un début d'efficacité rapide, ainsi qu'une durée d'action courte [51]. Sa distribution dans l'organisme est quasi immédiate, et sa médiane de demi-vie d'élimination du système nerveux central est de 13 minutes, en dépit d'une distribution et d'une élimination du tissu adipeux prolongée. La posologie recommandée est de 1 à 2,5 mg/kg [52]. Il a été montré que le propofol était un médicament adapté pour la sédation de l'intubation non urgente du nouveau-né en raison de sa bonne tolérance et de la facilité à en titrer la dose [53–55].

Dans un petit essai contrôlé, le propofol a facilité le succès de l'intubation, réduit les accès de désaturation et a permis un délai de réveil et de récupération plus court en comparaison avec une stratégie d'association de plusieurs produits différents [56]. Cependant, la réponse individuelle est très variable, et des effets adverses comme une hypotension artérielle cliniquement significative sont fréquents (dans près de 40 % des cas dans certaines publications) dans les 10–15 minutes après l'administration du produit [52,53].

Dans une étude observationnelle comparant une cohorte recevant avant la LISA du propofol à la dose de 1 mg/kg avec un groupe témoin historique non sédaté, une franche amélioration du confort (ComfortNeo Scale) du nouveau-né a été mise en évidence, associée cependant à une augmentation du besoin de recourir à un support respiratoire [40]. Un essai monocentrique contrôlé, mais non réalisé en double insu, avec injection de 1 mg/kg de propofol avant la procédure LISA, a mesuré dans le groupe sédaté par le propofol une diminution significative du même score de douleur (ComfortNeo), mais également de plus fréquents accès de désaturation [57].

Kétamine

La kétamine agit par inhibition des récepteurs au NMDA. C'est un sédatif, un bon analgésique de surface et un produit amnésiant. Elle préserve la stabilité des fonctions respiratoires (régularité du rythme respiratoire, amélioration de la compliance pulmonaire et bronchodilatation) et cardiovasculaires

(majoration de la pression artérielle par augmentation de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires périphériques). La kétamine est le seul hypnotique n'engendrant pas d'obstruction des voies aériennes. Son début d'action est rapide (1 à 2 minutes), et sa durée d'action relativement courte (15 à 30 minutes) [58].

Dans une étude observationnelle sur la prémédication avant intubation menée chez des nouveau-nés prématurés, la comparaison avec le groupe non prémédiqué a fait apparaître des scores de douleur plus bas et moins de bradycardie vagale chez les enfants traités par kétamine [43]. Une publication a également montré l'efficacité de cette molécule en prémédication par titration avec des bolus successifs de 0,5 mg/kg avant la réalisation d'une instillation de surfactant par méthode LISA [44].

Une étude observationnelle comparant le propofol (1 à 1,9 mg/kg) et la kétamine (0,5 à 1 mg/kg), en salle de naissance, avant méthode LISA chez 114 nouveau-nés d'AG inférieur à 30 SA a montré que le propofol et la kétamine présentent une efficacité et une tolérance comparables [59]. Une certaine prudence s'impose cependant. D'abord, car la kétamine a un effet direct négatif sur l'inotropisme cardiaque. Même si en réponse la stimulation de la sécrétion de catécholamines endogènes combat ces effets négatifs, en augmentant la fonction cardiaque, des arrêts cardiaques ont été rapportés chez des sujets âgés ayant des taux particulièrement bas de catécholamines [60]. Ensuite, parce que la kétamine n'a pas fait l'objet à ce jour de beaucoup de recherches et d'études sur ses potentiels effets secondaires à court ou long terme chez le nouveau-né, en particulier chez le grand prématuré (AG < 32 SA) [43,61].

Kétamine par voie nasale

La pharmacocinétique de la kétamine par voie nasale a été décrite par Malinovsky et al., ce qui a permis de démontrer l'obtention d'une concentration plasmatique de norkétamine (principal métabolite de la kétamine) supérieure à 150 ng/ml (seuil d'analgésie) après une dose intranasale de 3 mg/kg [47]. Dans une étude randomisée contrôlée multicentrique comparant l'efficacité du midazolam et de la kétamine intranasale pour l'intubation de nouveau-nés prématurés, la kétamine administrée à la posologie de 2 à 4 mg/kg (formulation i.v. à 10 mg/ml) procurait une sédation-analgésie moins efficace que le midazolam (58 % vs 89) [39].

Quels médicaments analgésiques utiliser ?

Les dérivés synthétiques de la morphine comme le fentanyl et le rémifentanyl procurent une puissante analgésie en agissant au niveau de la protéine G couplée aux récepteurs mu des opioïdes.

Fentanyl

Le fentanyl, tout comme son dérivé le sufentanil, fait partie de la famille des opioïdes de synthèse avec des puissances égales respectivement à 100 et à 1 000 fois celle de la morphine. La pharmacocinétique du fentanyl administré par voie intraveineuse est bien décrite dans la population pédiatrique et néonatale [42]. La distribution de cette molécule est quasi immédiate par voie intraveineuse, mais sa durée de demi-vie d'élimination est très prolongée : respectivement de 5,2 et 9,5 heures chez le nouveau à terme ou prématuré. Pour la pratique de la méthode INSURE, cette durée de demi-vie prolongée peut ne pas permettre l'extubation rapide en toute sécurité après l'administration du surfactant [62]. La posologie proposée est de 2 µg/kg injectés sur une durée de cinq minutes. Ce produit n'a pas été retenu par la plupart des équipes de néonatalogie en raison du risque fréquent d'apparition d'une rigidité thoracique [22,63–65].

Fentanyl par voie nasale

Les caractéristiques du fentanyl en font un médicament intéressant pour la voie nasale, car son pH physiologique n'entraîne pas de douleur à l'instillation, et sa lipophilie assure une excellente biodisponibilité [65]. Une méta-analyse d'Oliveira et al., analysant les études qui comparaient la kétamine (posologie de 1 à 1,5 mg/kg) et le fentanyl (1,5 à 2 µg/kg) par voie intranasale chez l'enfant, ne retrouvait pas de différence d'efficacité significative entre les deux produits, mais une plus grande sécurité d'emploi avec le fentanyl (moins d'effets indésirables ou de sédation excessive). Son efficacité et sa sécurité d'emploi (moins d'effets secondaires qu'avec la kétamine) ont été confirmées dans une méta-analyse des études pédiatriques [66]. En néonatalogie, la posologie du fentanyl communément utilisée par voie intranasale se situe entre 1 et 1,5 µg/kg [67,68]. Les effets indésirables sont rares.

Sufentanil

Il présente un profil pharmacocinétique similaire au fentanyl et probablement une efficacité pratiquement identique, mais il existe peu de publications néonatales.

Rémifentanyl

Le rémifentanyl se distribue dans la minute après administration par voie veineuse, et il a une demi-vie d'élimination de 5,4 minutes chez le nouveau-né. Sa posologie est de 2 µg/kg injectés sur trois minutes [69]. Il est préférable de préparer une solution diluée de rémifentanyl (20 µg/ml, stable pour une durée de 24 heures) préparée stérilement en pharmacie. Le rémifentanyl procure des conditions d'intubation

favorables qui améliorent les chances de succès de la LISA au premier essai par rapport à la morphine qui est un opioïde d'action lente inadapté à cette indication [70]. Dans cette situation, on peut associer une sédation par du midazolam seulement chez les nouveau-nés d'AG supérieur ou égal à 34 SA [71].

Avant la procédure INSURE, dans laquelle est recherchée une récupération rapide d'une ventilation spontanée efficace, Ancora et al. proposaient d'associer de l'atropine : 0,01 à 0,02 mg/kg, du rémifentanyl : 2 µg/kg injectés sur 60 secondes et de la succinylcholine : 2 mg/kg (sauf chez l'extrême prématuré) [71]. Parfois, on injecte seulement de l'atropine associée à du propofol : 1 à 2,5 mg/kg [71]. Plusieurs études ont rapporté, après l'utilisation de doses de 1 à 3 µg/kg de rémifentanyl, une forte incidence de rigidité thoracique (environ 10 %, mais jusqu'à 43 %) et de laryngospasme, si l'injection IV était effectuée rapidement sur 30 secondes, tout particulièrement chez les nouveau-nés les plus immatures [69,70,72,73]. Ces effets secondaires peuvent être prévenus par une administration intraveineuse lente, sur une durée de trois minutes, effectuée de préférence au pousse-seringue électrique. L'autre solution consiste à antagoniser le rémifentanyl par de la naloxone ou à utiliser en association avec le rémifentanyl un curare dépolarisant comme la succinylcholine. En cas de difficultés de mise en place de voie veineuse, en particulier en salle de naissance, il est possible d'envisager d'utiliser le rémifentanyl par voie nasale [74,75].

Dexmédétomidine

La dexmédétomidine est un médicament agoniste hautement sélectif des récepteurs alpha-2 adrénergiques à visée sédatrice et anxiolytique qui connaît un certain engouement en pédiatrie [76]. Elle présente l'avantage de combiner un effet sédatif et analgésique avec maintien de la commande ventilatoire et possiblement un caractère neuroprotecteur sur un cerveau immature en développement [77]. Quelques équipes de néonatalogie ont partagé leur expérience de son utilisation par voie veineuse à faible posologie dans le cadre de la sédation procédurale ou pour faciliter l'extubation. Des posologies variant de 1 à 4 µg/kg sont utilisées. La dexmédétomidine permettrait une sédation adéquate meilleure que celle procurée par le midazolam pour des procédures douloureuses et non douloureuses chez respectivement environ 60 à 80–85 % des nouveau-nés traités.

En néonatalogie, Bua et al. ont rapporté leur expérience de ce produit par voie intranasale, à une dose unique de 3 µg/kg, avant la réalisation d'une IRM cérébrale chez d'anciens prématurés arrivant au terme corrigé [41]. Chez les 53 nouveau-nés inclus, une limitation du nombre de doses de midazolam intranasal (0,1–0,2 mg/kg) ou intraveineux (0,05–0,1 mg/kg), utilisé en complément, a été observée en comparaison à une cohorte historique de 40 nouveau-nés. Ainsi, 51 % des

patients ne nécessitaient pas de midazolam en association. Le délai médian d'action était de 10 (8–12) minutes, et le délai médian de réveil était de 59 (43–150) minutes. Seulement 13 % des patients recevant de la dexmédétomidine ont présenté une brève désaturation spontanément résolutive [41]. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude rapportant son utilisation en prémédication avant la procédure LISA. Avant de recommander un large usage de ce médicament chez le nouveau-né prématuré dans des protocoles de prémédication, il est indispensable de disposer de données complémentaires plus importantes et plus robustes concernant son efficacité et ses éventuels effets secondaires.

Avantages d'une prémédication préalable à la méthode LISA

Comme l'ont montré de Kort et al., qui ont étudié la qualité du déroulement de la procédure LISA sans sédation ainsi que les signes vitaux néonataux, le fait d'effectuer une prémédication médicamenteuse avant de la réaliser ne peut qu'améliorer son déroulement et les conditions techniques de la procédure [78]. De Kort et al. ont ainsi observé que sans sédation, des diminutions franches de la saturation en oxygène (SpO₂), mesurée par l'oxymétrie de pouls, inférieures à 80 % survenaient chez 54 % de leurs patients, au cours des dix premières minutes suivant la procédure LISA [78]. Dans les publications avec prémédication, ce taux de baisse de la SpO₂ chez les nouveau-nés prématurés n'est probablement pas lié à la laryngoscopie mais est causé par l'administration intratrachéale du surfactant exogène [78]. L'expérience de l'opérateur semble aussi avoir une grande importance [78]. Bien que différentes stratégies de sédation-analgésie soient appliquées par les équipes néonatales, les publications concernant l'intérêt et les avantages d'une prémédication sont unanimes à propos d'un gain de confort pour les patients [40,44,57]. En utilisant une sédation et/ou une analgésie avant la LISA, le taux de réussite de la procédure est augmenté : nombre plus faible de tentatives d'exposition de la glotte lors de la laryngoscopie et durée plus courte de celle-ci.

Conclusion

La méthode LISA (Less Invasive Surfactant Administration) améliore le pronostic vital et le devenir à moyen et long terme dans la prise en charge de la MMH du nouveau-né prématuré, surtout si l'administration de surfactant est précoce (< 2 heures de vie). Les publications internationales s'accordent pour décrire une baisse de la mortalité (25 %), de la fréquence de la DBP (30 %) et une diminution de la durée en jours de ventilation invasive par rapport à la technique INSURE. Utiliser une prémédication facilite la

réalisation de cette administration et en augmente le taux de réussite. Pour la prémédication avant la mise en place chez le nouveau-né de la procédure LISA, le propofol et la kétamine sont les deux médicaments qui présentent la meilleure efficacité pour réduire les scores de douleur et sont les mieux tolérés [59,63,71,79]. Le propofol est cependant le plus aisé à titrer dans cette population. Certains auteurs leur préfèrent l'utilisation d'un opioïde de synthèse à visée analgésique comme le rémifentanyl en raison d'une sécurité d'utilisation plus élevée, surtout il est injecté dilué et lentement au pousse-seringue électrique [80]. Faute d'études supplémentaires confirmant la sécurité de leur emploi, il est encore trop tôt pour préconiser dans cette indication des associations de ces différents médicaments sédatifs et/ou analgésiques comme, par exemple, propofol et rémifentanyl.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al (2019) European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome — 2019 update. *Neonatology* 115:432–50. doi: 10.1159/000499361
- More K, Sakhuja P, Shah PS (2014) Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr* 168:901–8. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1148
- Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J (2016) Association of non-invasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 316:611–24. doi: 10.1001/jama.2016.107084
- Wright CJ, Sherlock LG, Sahni R, Polin RA (2018) Preventing continuous positive airway pressure failure: evidence-based and physiologically sound practices from delivery room to the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 45:257–71. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.011
- Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF (2007) Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective continued mechanical ventilation for preterm infants for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003063. doi: 10.1002/14651858.CD003063.pub3
- Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, et al (2007) Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 17:364–9. doi: 10.1111/j.1460-9592.2006.02126.x
- Kribs A (2016) Minimally invasive surfactant therapy and non-invasive respiratory support. *Clin Perinatol* 43:755–71. doi: 10.1016/j.clp.2016.07.010
- Herting E, Härtel C, Göpel W (2019) Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F655–F659 doi: 10.1136/archdischild-2018-316557
- Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, et al (2011) Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F243–F248. doi: 10.1136/adc.2010.192518
- Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al (2011) Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 128:e1069–76. doi: 10.1542/peds.2010-3848
- Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al (2010) Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 125:e1402–9. doi: 10.1542/peds.2009-2131
- Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R (2012) Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000510. doi: 10.1002/14651858.CD000510.pub2
- Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD (2015) Non-invasive ventilation with vs. without early surfactant to prevent chronic lung disease in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 169:731–9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0510
- Verder H, Agertoft L, Albertsen P, et al (1992) Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskrift for læger* 154:2136–9 (PMID: 1509593)
- Barkhuff WD, Soll RF (2019) Novel surfactant administration techniques: will they change outcome? *Neonatology* 115:411–22. doi: 10.1159/000497328
- Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al (2011) Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 378:1627–34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0
- Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al (2015) Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 104:241–6. doi: 10.1111/apa.12883
- Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, et al (2013) Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 131:e502–9. doi: 10.1542/peds.2012-0603
- Bao Y, Zhang G, Wu M, et al (2015) A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *Pediatr* 15:21. doi: 10.1186/s12887-015-0342-7
- Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR (2015) Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract* 4:31–6. doi: 10.4103/2279-042X.150053
- Göpel W, Wieg C, Groneck P, et al (2015) Non-intubated surfactant application vs. conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 169:723–30. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504
- Olivier F, Nadeau S, Bélanger S, et al (2017) Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: a multicentre randomized control trial. *Paediatr Child Health* 22:120–4. doi: 10.1093/pch/pxx033
- Rigo V, Lefebvre C, Broux I (2016) Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 175:1933–42. doi: 10.1007/s00431-016-2789-4
- Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M (2017) Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102:F17–F23. doi: 10.1136/archdischild-2015-310299
- Härtel C, Paul P, Hanke K, et al (2018) Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep* 8:8333 doi: 10.1038/s41598-018-26437
- Bugter IAL, Janssen LCE, Dieleman J, et al (2020) Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study; *BMC Pediatrics* 20:421. doi: 10.1186/s12887-020-02325-0

27. Vento M, Bohlin K, Herting E, et al (2019) Surfactant administration via thin catheter: a practical guide. *Neonatology* 116:211–26. doi: 10.1159/000502610
28. De Luca D, Shankar-Aguilera S, Centorrino R, et al (2020) Less invasive surfactant administration: a word of caution. *Lancet Child Adolesc Health* 4:331–340. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30405-5
29. Xiaohong Wu, Zhoushan Feng, Juan Kong, et al (2021) Efficacy and safety of surfactant administration via thin catheter in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology* 56:3013–3025. doi: 10.1002/ppul.25545
30. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, et al (2021) Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5:CD011672. doi: 10.1002/14651858.CD011672.pub2
31. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J (2013) Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol* 30:201–206. doi: 10.1055/s-0032-1323592
32. Vannozi I, Ciantelli M, Moscuza F, et al (2017) Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30:2375–2377. doi: 10.1080/14767058.2016.1248938
33. Bansal SC, Caoci S, Dempsey E, et al (2018) The laryngeal mask airway and its use in neonatal resuscitation: a critical review of where we are in 2017/2018. *Neonatology* 113:152–161. doi.org/10.1159/000481979
34. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team (2020) Nebulized surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 105:e1. doi: 10.1136/archdischild-2018-315051corr1
35. de Kort EH, Reiss IK, Simons SH (2013) Sedation of newborn infants for the INSURE procedure, are we sure? *Biomed Res Int* 2013:892974. doi.org/10.1155/2013/892974
36. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H (2017) European perspective on less invasive surfactant administration — a survey. *Eur J Pediatr* 176:147–54. doi: 10.1007/s00431-016-2812-9
37. Tauzin M, Durrmeyer X (2019) Managing neonatal pain in the era of non-invasive respiratory support. *Semin Fetal Neonatal Med* 24:101004. doi: 10.1016/j.siny.2019.04.004
38. Baleine J, Milési C, Mesnage R, et al (2014) Intubation in the delivery room: experience with nasal midazolam. *Earl Hum Dev* 90:39–43. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.10.007
39. Milesi C, Baleine J, Mura T, et al (2018) Nasal midazolam vs. ketamine for neonatal intubation in the delivery room: a randomized trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 103:F221–F226 doi: 10.1136/archdischild-2017-312808
40. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, et al (2016) Sedation during minimal invasive surfactant therapy in preterm infants. *Neonatology* 109:308–13. doi: 10.1159/000443823
41. Bua J, Massaro M, Cossovel F, et al (2018) Intranasal dexmedetomidine, as midazolam-sparing drug, for MRI in preterm neonates. *Paediatr Anaesth* 28:747–748. doi: 10.1111/pan.13454
42. Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, et al (2018) Correction to: pharmacokinetics of fentanyl and its derivatives in children: a comprehensive review. *Clin Pharmacokinet* 57:393–417. doi: 10.1007/s40262-017-0609-2
43. 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:e534–8. doi: 10.1111/apa.12413
44. Bourgoin L, Caeymaex L, Decobert F, et al (2018) Administering atropine and ketamine before less invasive surfactant administration resulted in low pain scores in a prospective study of premature neonates. *Acta Paediatr* 107:1184–1190 doi: 10.1111/apa.14317
45. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al (2015) Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 3:796–812. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00331
46. Pacifici GM (2014) Clinical pharmacology of midazolam in neonates and children: effect of disease — a review. *Int J Pediatr* 2014:309342. doi: 10.1155/2014/309342
47. Malinovsky JM, Lejus C, Servin F, et al (1993) Plasma concentrations of midazolam after i.v., nasal or rectal administration in children. *Br J Anaesth* 70:617–20. doi: 10.1093/bja/70.6.617 (PMID: 8329252)
48. O'Connell N C, Woodward HA, Flores-Sanchez PL, et al (2020) Comparison of preadministered and coadministered lidocaine for treating pain and distress associated with intranasal midazolam administration in children: a randomized clinical trial. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 1:1562–1570. doi:10.1002/emp2.12227
49. Attardi DM, Paul DA, Tuttle DJ, Greenspan JS (2000) Premedication for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83:F161. doi: 10.1136/fn.83.2.f160c
50. van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS (1992) Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther* 19:191–5. doi: 10.1159/000457484
51. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A (2015) Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs* 29:543–63. doi: 10.1007/s40263-015-0259-6
52. Smits A, Thewissen L, Caicedo A, et al (2016) Propofol dose-finding to reach optimal effect for (semi-)elective intubation in neonates. *J Pediatr* 179:54–60.e9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.049
53. Simons SH, van der Lee R, Reiss IK, van Weissenbruch MM (2013) Clinical evaluation of propofol as sedative for endotracheal intubation in neonates. *Acta Paediatrica* 102: e487–92. doi: 10.1111/apa.12367
54. Durrmeyer X, Breinig S, Claris O, et al (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* 319:1790–801. doi: 10.1001/jama.2018.3708
55. Vedrenne-Cloquet M, Breinig S, Dechartres A, et al (2019) Cerebral oxygenation during neonatal intubation-ancillary study of the PRETTINEO-study. *Front Pediatr* 7:40. doi.org/10.3389/fped.2019.00040
56. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, et al (2007) Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 119:e1248–55. doi: 10.1542/peds.2006-2708
57. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, et al (2019) Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F378–F383. doi: 10.1136/archdischild-2018-315015
58. Bhutta AT (2007) Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol* 31:303–8. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.005
59. Brotelande C, Milési C, Combes C, et al (2021) Premedication with ketamine or propofol for less invasive surfactant administration (LISA): observational study in the delivery room. *Eur J Pediatr* 180:3053–8. doi: 10.1007/s00431-021-04103-1
60. Dewhirst E, Frazier WJ, Leder M, et al (2013) Cardiac arrest following ketamine administration for rapid sequence intubation. *J Intensive Care Med* 28:375–9. doi: 10.1177/0885066612448732
61. Bétrémieux P, Carre P, Pladys P, et al (1993) Doppler ultrasound assessment of the effects of ketamine on neonatal cerebral circulation. *Dev Pharmacol Ther* 20:9–13. doi: 10.1159/000457535.

62. Elmekawi A, Abdelgadir D, Van Dyk J, et al (2016) Use of naloxone to minimize extubation failure after premedication for INSURE procedure in preterm neonates. *J Neonatal Perinat Med* 9:363–70. doi: 10.3233/NPM-915141
63. Chevallier M, Durrmeyer X, Ego A, et al (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
64. Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P (2000) Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 28:836–9. doi: 10.1097/00003246-200003000-00037
65. Panagiotou I, Mystakidou K (2010) Intranasal fentanyl: from pharmacokinetics and bioavailability to current treatment applications. *Expert Rev Anticancer Ther* 10:1009–21. doi: 10.1586/era.10.77
66. Oliveira JESL, Lee JY, Bellolio F, et al (2020) Intranasal ketamine for acute pain management in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 38:1860–6 doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.094
67. Kaushal S, Placencia JL, Maffei SR, Chumpitazi CE (2020) Intranasal fentanyl use in neonates. *Hosp Pharm* 55:126–129. doi: 10.1177/0018578719828335
68. McNair C, Graydon B, Taddio A (2018) A cohort study of intranasal fentanyl for procedural pain management in neonates. *Paediatr Child Health* 23:e170–e175. doi: 10.1093/pch/pxy060
69. Badiie Z, Vakiliamini M, Mohammadzadeh M (2013) Remifentanyl for endotracheal intubation in premature infants: a randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract* 2:75–82. doi: 10.4103/2279-042X.117387
70. Pereira e Silva Y, Gomez RS, Marcatto J de O, et al (2007) Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F293–F294. doi: 10.1136/adc.2006.105262
71. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al (2019) Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Pædiatrica* 108:208–217. doi: 10.1111/apa.14606
72. Welzing L, Kribs A, Huenseler C, et al (2009) Remifentanyl for INSURE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Pediatr* 98:1416–20. doi: 10.1111/j.0803-5253.2009.01364.x
73. de Kort EH, Hanff LM, Roofthoofdt D, et al (2017) Insufficient sedation and severe side effects after fast administration of remifentanyl during INSURE in preterm newborns. *Neonatology* 111:172–6. doi: 10.1159/000450536
74. Hippard HK, Govindan K, Friedman EM, et al (2012) Postoperative analgesic and behavioral effects of intranasal fentanyl, intravenous morphine, and intramuscular morphine in pediatric patients undergoing bilateral myringotomy and placement of ventilating tubes. *Anesth Analg* 115:356–63. doi: 10.1213/ANE.0b013e31825afef3
75. Yao Y, Ni J, Yang Y, et al (2015) The optimum dose of intranasal remifentanyl for laryngeal mask airway insertion during sevoflurane induction in children: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med* 8:21235–40
76. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, et al (2012) Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 17:252–62
77. Laudenbach V, Mantz J, Lagercrantz H, et al (2002) Effects of alpha(2)-adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury: comparison of clonidine and dexmedetomidine. *Anesthesiology* 96:134–41. doi: 10.1097/0000542-200201000-00026
78. de Kort E, Kusters S, Niemarkt H, et al (2020) Quality assessment and response to less invasive surfactant administration (LISA) without sedation. *Pediatr Res* 87:125–30. doi: 10.1038/s41390-019-0552-z
79. Descamps CS, Chevallier M, Ego A, et al (2017) Propofol for sedation during less invasive surfactant administration in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102:F465. doi: 10.1136/archdischild-2017-312791
80. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z (2021) Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol* 41:383–95. doi: 10.1038/s41372-020-00878-7