



HAL
open science

Evaluation of Ketamine and Propofol sedation during LISA (Less Invasive Surfactant Administration) procedure

Camille Brotelande

► **To cite this version:**

Camille Brotelande. Evaluation of Ketamine and Propofol sedation during LISA (Less Invasive Surfactant Administration) procedure. Human health and pathology. 2019. dumas-02866185

HAL Id: dumas-02866185

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02866185>

Submitted on 12 Jun 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Camille BROTELANDE

Le 11 juin 2019

TITRE

Evaluation of Ketamine and Propofol sedation during LISA (Less Invasive Surfactant Administration) procedure

Directeur de thèse : Dr MILESI Christophe

JURY

Président : Pr CAMBONIE Gilles Professeur des Universités - Pédiatrie

Assesseurs :

Pr BOULOT Pierre Professeur des Universités - Gynécologie-obstétrique ;
gynécologie médicale

Pr DADURE Christophe Professeur des Universités - Anesthésiologie-
réanimation

Dr MILESI Christophe Docteur en médecine - Pédiatrie

Membre invité :

Dr DURAND Sabine Docteur en médecine – Pédiatrie

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Camille BROTELANDE

Le 11 juin 2019

TITRE

Evaluation of Ketamine and Propofol sedation during LISA (Less Invasive Surfactant Administration) procedure

Directeur de thèse : Dr MILESI Christophe

JURY

Président : Pr CAMBONIE Gilles Professeur des Universités - Pédiatrie

Assesseurs :

Pr BOULOT Pierre Professeur des Universités - Gynécologie-obstétrique ;
gynécologie médicale

Pr DADURE Christophe Professeur des Universités - Anesthésiologie-
réanimation

Dr MILESI Christophe Docteur en médecine - Pédiatrie

Membre invité :

Dr DURAND Sabine Docteur en médecine – Pédiatrie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
 ALRIC Robert
 ARNAUD Bernard
 ASTRUC Jacques
 AUSSILLOUX Charles
 AVEROUS Michel
 AYRAL Guy
 BAILLAT Xavier
 BALDET Pierre
 BALDY-MOULINIER Michel
 BALMES Jean-Louis
 BALMES Pierre
 BANSARD Nicole
 BAYLET René
 BILLIARD Michel
 BLARD Jean-Marie
 BLAYAC Jean Pierre
 BLOTMAN Francis
 BONNEL François
 BOUDET Charles
 BOURGEOIS Jean-Marie
 BRUEL Jean Michel
 BUREAU Jean-Paul
 BRUNEL Michel
 CALLIS Albert
 CANAUD Bernard
 CASTELNAU Didier
 CHAPTAL Paul-André
 CIURANA Albert-Jean
 CLOT Jacques
 D'ATHIS Françoise
 DEMAILLE Jacques
 DESCOMPS Bernard
 DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
 DUMAS Robert
 DUMAZER Romain
 ECHENNE Bernard
 FABRE Serge
 FREREBEAU Philippe
 GALIFER René Benoît
 GODLEWSKI Guilhem
 GRASSET Daniel
 GROLLEAU-RAOUX Robert
 GUILHOU Jean-Jacques
 HERTAULT Jean
 HUMEAU Claude
 JAFFIOL Claude
 JANBON Charles
 JANBON François
 JARRY Daniel
 JOYEUX Henri
 LAFFARGUE François
 LALLEMANT Jean Gabriel
 LAMARQUE Jean-Louis
 LAPEYRIE Henri
 LESBROS Daniel
 LOPEZ François Michel
 LORIOT Jean
 LOUBATIERES Marie
 Madeleine
 MAGNAN DE BORNIER
 Bernard
 MARY Henri
 MATHIEU-DAUDE Pierre
 MEYNADIER Jean
 MICHEL François-Bernard
 MICHEL Henri

MION Charles
 MION Henri
 MIRO Luis
 NAVARRO Maurice
 NAVRATIL Henri
 OTHONIEL Jacques
 PAGES Michel
 PEGURET Claude
 PELISSIER Jacques
 POUGET Régis
 PUECH Paul
 PUJOL Henri
 PUJOL Rémy
 RABISCHONG Pierre
 RAMUZ Michel
 RIEU Daniel
 RIOUX Jean-Antoine
 ROCHEFORT Henri
 ROSSI Michel
 ROUANET DE VIGNE LAVIT
 Jean Pierre
 SAINT AUBERT Bernard
 SANCHO-GARNIER Hélène
 SANY Jacques
 SEGNARBIEUX François
 SENAC Jean-Paul
 SERRE Arlette
 SIMON Lucien
 SOLASSOL Claude
 THEVENET André
 VIDAL Jacques
 VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
 BLANC François
 BOULENGER Jean-Philippe
 BOURREL Gérard
 BRINGER Jacques
 CLAUSTRES Mireille
 DAURES Jean-Pierre
 DAUZAT Michel
 DEDET Jean-Pierre
 ELEDJAM Jean-Jacques
 GUERRIER Bernard
 JOURDAN Jacques

MARES Pierre
 MAURY Michèle
 MILLAT Bertrand
 MAUDELONDE Thierry
 MONNIER Louis
 PREFAUT Christian
 PUJOL Rémy
 SULTAN Charles
 TOUCHON Jacques
 VOISIN Michel
 ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
 CAMU William-Neurologie
 CANOVAS François-Anatomie
 CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
 CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
 CORBEAU Pierre-Immunologie
 COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
 DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
 DAUVILLIERS Yves-Physiologie
 DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
 DE VOS John – Cytologie et histologie
 DROUPY Stéphane -Urologie
 DUCROS Anne-Neurologie
 GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
 HAYOT Maurice - Physiologie
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire
 LABAUGE Pierre- Neurologie
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
 LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
 LECLERCQ Florence-Cardiologie
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
 LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
 MATECKI Stéfan -Physiologie
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
 MOREL Jacques - Rhumatologie
 MORIN Denis-Pédiatrie
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 PRUDHOMME Michel - Anatomie
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 TOUITOU Isabelle-Génétique
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 CAPTIER Guillaume-Anatomie
 CAYLA Guillaume-Cardiologie
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
 DAIEN Vincent-Ophthalmologie
 DORANDEU Anne-Médecine légale -
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
 FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
 GENEVIEVE David-Génétique
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
 HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
 HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
 LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 LONJON Nicolas - Neurologie
 LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 LUKAS Cédric-Rhumatologie
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
 MORANNE Olivier-Néphrologie
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
 NOCCA David-Chirurgie digestive
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
 PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 RIVIER François-Pédiatrie
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
 ROUBILLE François-Cardiologie
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
 STOEBCNER Pierre – Dermato-vénéréologie
 SULTAN Ariane-Nutrition
 THOUVENOT Éric-Neurologie
 THURET Rodolphe-Urologie
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
 VILLAIN Max-Ophtalmologie
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 VINCENT Thierry-Immunologie
 WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

A mon Président du jury, Monsieur le Professeur Gilles Cambonie,

Monsieur, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'ai eu la chance de faire quelques gardes de week-end à vos côtés et j'ai beaucoup appris. Votre sens du détail et votre démarche scientifique ont toujours été un exemple et cela nous pousse toujours à approfondir nos connaissances. La réanimation néonatale sur Montpellier s'est étoffée avec vous et je suis fière d'avoir bénéficié de vos enseignements tout au long de mon internat. Merci pour vos contacts nantais qui m'ont permis de réaliser 6 mois dans cette équipe qui vous est familière. Merci de me donner la chance de poursuivre mon apprentissage pendant mon clinicat au sein de votre département.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Christophe Milesi,

Christophe, merci d'avoir pensé à moi pour mener à bien ce travail. Tu as su me rassurer lors des moments de stress à l'idée de ne jamais voir le bout. C'était un sacré projet dont tu as toujours cru. Merci infiniment pour le temps que tu as consacré à ce travail, et ce même pendant tes week-end et congrès. Merci pour ton compagnonnage tout au long de mon internat, tu es une personne ressource. Je suis ravie de pouvoir continuer à me former à la réanimation pédiatrique encore quelques temps à tes côtés.

Aux membres du jury, Monsieur le Professeur Pierre Boulot,

Monsieur, merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Il était important pour moi d'avoir un gynécologue autour de cette table ; la néonatalogie ne peut être menée à bien sans une bonne collaboration avec les gynécologues. Durant ces années, ce fut toujours agréable d'échanger avec votre équipe et nous serons amenés à de nouveau travailler ensemble pendant mon clinicat.

Monsieur de Professeur Christophe Dadure,

Monsieur, merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. La présence d'un anesthésiste pédiatre pour parler de sédation chez le nouveau-né était obligatoire autour de cette table. Votre regard sur ce travail, j'en suis persuadé, sera très intéressant. Lors de mon futur clinicat cela sera avec plaisir d'échanger avec votre équipe.

Au Docteur Sabine Durand,

Sabine, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail mais surtout d'être à mes côtés en ce jour si particulier. Je ne pouvais pas me passer de ta présence aujourd'hui et encore moins parler de LISA sans sa référente régionale. Travailler à tes côtés m'a beaucoup enrichie et stimulée. Merci pour la passion que tu as pour la néonatalogie et la rigueur que tu m'as transmise. Je suis plus que satisfaite de vous rejoindre pour ce clinicat. Merci d'avoir pris du temps pour nous aider dans ce projet, il ne serait sûrement pas là sans toi. Tu as toujours le mot juste pour nous faire avancer.

A l'équipe du service de réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Montpellier :

Julien, merci pour tout ce que tu m'as enseigné, il y a un peu de Propofol 34 dans cette thèse ! **Odile Pidoux et Maliha**, merci pour votre gentillesse, j'ai énormément appris à vos côtés et je suis fière de pouvoir continuer à le faire. **Odile Plan**, je suis prête pour les formations sur le réseau avec toi, j'ai beaucoup à apprendre. **Renaud**, pour ton amour inconditionnel pour Dx-Care, grâce à toi même avant mon arrivée je sais déjà comment fonctionne le planning de garde. **Florence et Penelope**, on n'a pas trop eu l'occasion de travailler ensemble, je suis pressée de vous connaître davantage. **Cyril et Arthur**, je vous inclus dans ce groupe pour moi vous avez tout de réanimateur c'est chouette de travailler avec vous. **Laurène**, tu as été un modèle pour nous toutes, j'espère que tu te plais bien dans tes nouvelles aventures. Merci à tous pour votre humour qui fait régner la bonne humeur dans le service.

Mes co-internes :

Sophie, Pauline et Clara, et notre groupe Pédia ! Vous avez toujours été là et notre complicité est importante pour moi. Même entre Perpi et Nîmes on arrivera toujours à se voir j'en suis sûr, on n'est pas les reines de l'organisation ?!

Maud, parce que tu es là depuis tellement longtemps, de notre Normandie en passant par l'Espagne et notre départ dans le Sud on en a vécu des changements ! Mais sans jamais être co-interne alors on sera co-chefs à mon plus grand plaisir ! Ça s'annonce plutôt sympa !

Bénédicte, c'est toujours un plaisir de travailler ensemble on se ressemble beaucoup. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Grace à toi les semaines de DESC ont toujours été cool.

David, toi le roi de notre promo, toujours pleins de surprises, contente que tu reviennes à Montpellier pour de nouvelles aventures !

Valérie, merci pour nous avoir toujours défendu. **Nina**, pour ce mémoire passé ensemble à Marseille. **Maryam, Coco, Oscar, Tatiana, Helena** c'était un plaisir de suivre vos traces. **Pauline et Mathilde**, pour ces premiers pas d'interne passés avec vous.

Justine, mention spéciale pour toi et sacrée surprise, un semestre de réa et un voyage à la Réunion pour voir ton chez toi plus tard, et nous voilà de vraie amie. Reviens quand tu veux en métropole !

A l'équipe paramédicale de tous ces services, merci pour votre bonne humeur au quotidien, c'est tellement agréable de travailler avec vous, ne changez pas j'arrive !

Mention particulière pour les **SMURettes** pour m'avoir accueilli pendant ces heures de recueil dans votre bureau à éplucher votre si beau cahier rempli avec amour. Et surtout c'est grâce à vous que ce travail a pu en arriver là merci pour avoir pris ces tensions en salle de naissance je suis consciente de votre effort au quotidien.

Marie Pierre, c'est toi qui es à la naissance de ce projet avec Christophe, je ne te remercierai jamais assez de tout le travail que tu as fait pour me compléter ces feuilles de recueil. En plus de tout ça, c'est un vrai plaisir d'être à tes côtés. Merci MPO !

A l'équipe du service de Néonatalogie du CHU de Nîmes :

Merci à tous pour votre encadrement et votre gentillesse pour mon premier semestre. J'ai découvert la néonatalogie avec vous et vous m'avez fait continuer dans cette voie. **Fernando**, c'est avec toi que j'ai fait mes premières échographies cœur merci pour tous ce que tu m'as appris. **Serge, Nassiba, Gaelle, Isabelle, Caroline et Massimo** vos différentes personnalités forment un combo de choc pour une équipe dynamique et soudée.

A l'équipe du service de Néonatalogie de l'hôpital de Perpignan :

Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné dans la bonne humeur. C'est agréable en tant qu'interne de savoir qu'on a réellement une place au sein de votre équipe. **Anne-Claude, Magalie, Bénédicte, Laurence, Pierre, Ryad, Nourredine**, merci j'ai été choyé dans votre équipe. C'est avec grand plaisir que je reviendrai passer vous voir.

A l'équipe du service de Pédiatrie du CHU de Nîmes :

Merci pour cette année nîmoise en pédiatrie générale et aux urgences pleine d'enseignement. **Philippe**, j'ai beaucoup appris à tes côtés aux urgences tu es fait pour ça, **Sandrine, Natacha et Lucie** merci pour votre gentillesse, **Kathleen et Laura** merci pour votre accompagnement sans faille.

A l'équipe du service de Radiologie pédiatrique du CHU de Montpellier :

Merci de m'avoir accueilli bras ouvert moi l'interne de pédiatrie qui ne connaissait pas grand-chose à la radiologie. Je me suis beaucoup enrichie à vos côtés ; votre diversité de compétences est une richesse pour le patient mais aussi pour l'interne. Merci pour votre gentillesse à tous. **Catherine**, tu es un exemple pour beaucoup et je les comprends. **Julie, Ikram, Magalie, Nancy, Alain, Olivier et Nicolas** j'espère que cela sera toujours aussi agréable d'échanger avec vous.

A l'équipe du service de Réanimation médicale du CHU de Nîmes :

Ce fut un plaisir de travailler avec vous tous et de découvrir ce monde « l'Adulte ». Sacré changement pour une pédiatre d'arriver dans ce monde mais je me suis vite senti bien dans votre service. Ça a été une étape primordiale dans ma formation et je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avait apporté. **Saber, Geoffroy, Ghislaine, Benjamin, Remi, Jean-Marc** merci pour votre gentillesse.

Mes co-internes, **Chloé, Thomas, Geoffrey et Julien**, c'était vraiment un super semestre !

A l'équipe du service de Réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Nantes :

Merci pour ce semestre loin de Montpellier, ce fut une expérience incroyable de finir mon internat dans votre équipe. **Cyril**, merci pour votre accueil et votre disponibilité sans faille. **Jean-Christophe**, j'ai eu l'honneur de discuter de ma thèse avec vous et vous m'avez beaucoup aidé avec les statistiques, merci pour l'avis scientifique que vous avez eu sur ce travail. **Nicolas, Bénédicte, Isabelle, Pierre, Jean-Michel, Brendan et Alexis**, vous avez révélé ce que la réanimation pédiatrique représentait pour moi, une idée qui trottée dans ma tête et qui s'est renforcée auprès de vous. Merci pour tout ce que vous m'avez appris chacun à votre façon. J'espère vous revoir vite. **Jean-Baptiste**, tu m'as aussi bien aidé avec tes contacts à travers la France, c'est toujours un plaisir de discuter avec toi, tu m'impressionnes par tes connaissances. **Louis**, pour ton énergie débordante je n'ai jamais vu ça !

Et à mes derniers co-internes ! **Laure et Manon**, mes co-inter-CHU, quelle chance j'ai eu de tomber avec vous, à notre groupe allez on va au sport qui s'est très vite transformé en allez on va boire une bière ! **Lise, Charlotte, Lydie, David, Camille, Constance, Orlane et Léa**, les régionales de l'étape qui m'ont très bien accueillies et avec qui c'est un plaisir de travailler.

A l'équipe de la clinique Saint Roch :

Merci de m'avoir m'accueillie dans votre équipe et de m'avoir fait confiance pour mes premiers remplacements. C'est une très bonne expérience pour moi je vous en suis reconnaissante. **Mathilde, Aurélien, Henry-Paul, Sébastien, David, Aissa et Eric**, merci pour votre gentillesse, votre ouverture d'esprit m'a beaucoup apporté. **Jessica**, tu as été un exemple pour moi, la découverte de la réanimation pédiatrique c'était avec toi. Merci pour ton accompagnement sans faille. **Aux auxi et puéricultrices** c'est un réel plaisir de travailler avec vous dans cette bonne humeur quotidienne.

Je voudrais ajouter une pensée toute particulière pour toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler, merci sans vous on ne serait rien.

A mes amis,

Les Montpelliérains :

Ouaoua, merci pour ta présence de chaque instant, on a formé un sacré duo pendant ces années de coloc presque inséparable. Je sais que je peux toujours compter toi dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci de m'accueillir encore chez toi avec une mention particulière à ton canapé ! La vie nous réserve encore bien des surprises ensemble j'en suis sûr !

Marine, merci pour ta franchise et ta bienveillance envers moi. J'ai adoré vivre en coloc avec toi même si j'ai dû faire plus la vaisselle qu'avec ouaoua ! Cette aventure thèse on l'a un peu vécu ensemble. Je suis fière que tu fasses parti de mes amies les plus proches.

Suzy, merci pour ta spontanéité, j'adore ton côté pétillant et rieur en toute circonstance et des situations cocasses tu en as toujours à nous raconter. Tu as toujours su rebondir et tu m'impressionnes pour ça. On va enfin les faire ces vacances surf ensemble !

Ilé, la vraie montpelliéraine du groupe et miss EVJF, merci pour ta présence et ton amitié fidèle. On va reprendre la course ensemble et je t'assure que tu vas retrouver ta jeunesse !

Célia, quelle force de caractère j'essaie d'en prendre exemple. A nous bientôt les grandes vacances à l'autre bout du monde ça va être cool de le partager ensemble.

Cam Dubart, merci pour tes remerciements et je te dédis avec plaisir ce paragraphe, toujours partante pour un footing mais aussi pour des soirées, merci de nous organiser les week-end rando, à mon plus grand bonheur. **Martin**, merci de prendre soins de ma copine, vous êtes mes exemples sportifs !

Chris, merci pour ta relecture je viendrais boire un verre de rhum avec toi ! Entre nos passions communes pour les bières IPA et le sport, on en passe du temps ensemble. C'est cool de partager ça avec toi, même si t'as le don pour me trouver toujours un nouveau surnom ! Dédicace perso : 33 Gironde Bordeaux !

Nounou, pour ta passion pour les canapés, toi le plus zouz des mecs, c'est toujours avec plaisir qu'on part en vacances ensemble même dans les coins les plus touristiques !

Arda, tu m'impressionnes avec ta connaissance de la NBA un jour on y arrivera à le voir ce match ensemble !

Remy et Steph, quel beau mariage, je suis fière d'avoir vécu ça avec vous, et à très vite en Nouvelle Calédonie pour de nouvelles aventures !

Cam Sauvageot, ma professionnelle de la rivière et de l'anglais préférée, **Léo et Mika**, pressée d'aller visiter votre île vous en êtes tellement fière. **Kevin, Alex, Max**, belle brochette d'anesthésiste ! **Margot**, toujours contente de te voir en soirée comme au boulot. **Dallal**, merci pour ton naturel, tu me fais bien rire !

Margaux, mention spéciale pour toi, ami des débuts et toujours là malgré la distance, merci pour ton amitié fidèle. Prochain projet le carremeau vietnamo ! C'est toujours avec plaisir qu'on se voit entre Montpellier et Paris.

Les Normands :

Gaëlle, bon j'avoue c'est moi qui t'ai suivie et quelle folie de traverser la France pour venir s'installer ici. Bien qu'on se soit croisé pendant plusieurs semestres et inter CHU nous revoilà réunie à mon plus grand plaisir. Merci pour ta présence, avec toi je peux échanger les dernières notifications l'équipe mais pas encore la musique, ça viendra !

Claire, merci pour ton accueil à Nantes c'était tellement réconfortant de t'avoir là-bas. Ces 6 mois sont passé vite avec toi et **Gabin**. Merci de m'avoir fait découvrir votre vie nantaise. A nos sorties sport vite devenue sorties bar ! Merci d'être là ce soir et à très vite pour la tienne. On y est !

Cam, avec toi la vie est toujours pleine de surprise. Merci pour tous ces moments qu'on a partagés ensemble. Toulouse ce n'est pas si loin faut qu'on arrive à se voir plus souvent pour en vivre de nouveau. Avec **Camille** vous faite la paire, contente d'entendre vos futurs projets.

Helene, ma coloc du début, c'était de belles années rue Giraud, un bel équilibre, on a réussi à en faire des soirées malgré les colles. A très vite sur un bateau avec **Nico**.

Chachou, bonne surprise de t'avoir rencontrée, qu'est-ce que tu me fais rire. Toujours une histoire à nous raconter et t'as le don pour te retrouver dans des situations improbables. Avec **Thomas** je vous souhaite pleins de bonheur dans notre nouveau chez vous.

Cornillou, c'est toujours avec plaisir qu'on se retrouve à Caen, merci de nous réunir pour votre mariage avec **Flo** je vous souhaite pleins de bonheur. Super EVJF chica !

Gégé, grâce à toi on en aura des souvenirs de soirée pendant notre externat, merci pour avoir été à l'initiative de nos retrouvailles au ski, c'était top. Avec **Antoine**, je viendrai vous voir en Angleterre.

Natasha, notre tata nationale, merci de me suivre dans mes trips randonnée c'est toujours un plaisir de partagé des vacances ensemble ! A nous bientôt les Dolomites.

Bref je vous aime putain !

Les Erasmus:

Léa, sacrée rencontre, on s'est vraiment découvert pendant cette année à Salamanca et on est maintenant de super copine. En même temps on en a vécu des aventures ensemble et ça n'est pas fini avec toi j'en suis persuadé ! Avancer dans la vie avec toi c'est une assurance de pleins de surprises ! Faut qu'on arrive à faire ce trip à vélo ensemble. La prochaine thèse c'est la tienne !

Clémence, depuis notre rencontre dans ce Movistar à Salamanca on ne s'est plus quitté et une amitié est née. J'ai hâte de vivre les prochains événements de nos vies ensemble. **Julien**, merci de la rendre heureuse et je te vois vite notre pilote préféré ! C'est toujours avec plaisir que je viens à Paris vous voir, on est sûr de passer un bon moment, même si les lendemains sont difficiles enfin surtout pour toi Clem !

Nora, même si on n'est pas parti sur de bonne base, j'avoue on ne t'aimait pas trop au début et quelle erreur on aurait fait de ne pas te connaître. Ta bonne humeur et ton énergie sont un exemple. Les trips à Bruxelles pour te voir sont toujours une bonne occasion de passer quelques jours de folie. Vive la Belgique ! Avec **Lars** tu as su construire cette famille, votre bonheur est resplendissant. Bienvenue à toi, **Lukas**, tes parents sont des gens géniaux tu vas t'éclater !

A ma famille,

Maman, merci de m'avoir toujours soutenue. C'est parfois difficile d'être loin de toi mais heureusement, tu es toujours là pour m'écouter au téléphone. Tu sais me rassurer et me conseiller quand j'en ai besoin. En échange de tout ce que tu m'as apporté sache que je serais toujours là pour toi. Une famille c'est fait pour ça on peut compter les uns sur les autres.

Papa, merci d'avoir appris à dire ce que tu ressentais et que tu étais fière de moi. Merci de me soutenir dans tous mes moments de doutes, tes réponses me calme bien des fois. Je suis reconnaissante de toutes ces petites attentions qui me rappellent que tu veilles sur moi.

Merci à tous les deux d'essayer de faire en sorte que ça se passe au mieux malgré les difficultés. Je sais que ce n'est pas facile tous les jours mais je suis fière de vous avoir tous les deux, pour les événements importants de ma vie. Je vous aime fort.

Titou, comment résumé en quelques lignes l'importance que tu as pour moi. Ma grande sœur, tu as toujours été un exemple pour moi. Grandir avec toi était une chance. On peut compter l'une sur l'autre dans toutes les circonstances et ça n'a pas été tous les jours facile heureusement que tu étais là. J'ai besoin de toi pour avancer. Je te le redis je suis super fière de toi ! **Alexandre**, merci de rendre ma sœur heureuse. Je vous souhaite tellement de bonheur tous les deux dans tous vos beaux projets. J'ai hâte de vivre avec vous les grands événements de nos vies.

Lulu, tu resteras ma petite lulu même s'il faut que je l'accepte t'es devenue grande. Je suis très fière de ce que tu es devenu et même si je suis loin maintenant sache que je serais toujours là pour toi. Encore désolé d'avoir oublié une fois ton anniv, j'ai la palme de la mauvaise sœur !

Anne-Marie et Ian, merci d'avoir fait le déplacement pour venir à ma thèse, ça me touche énormément. Vous avez toujours été présent dans les moments importants pour moi.

Une pensée à ceux qui ne sont pas là mais à qui je pense très fort en ce jour important, **Pépère Mémère, Palou et Madée**, vous avez été de super grands-parents.

Geneviève Denis, Gérard et Fabienne, merci pour votre soutien sans faille et vos attentions envers moi. **Annette, et toute la famille de Luc**, merci pour votre présence c'est toujours un plaisir de passer du temps ensemble. **La famille Brot**, je ne peux pas tous vous citer, c'est une chance d'avoir une famille aussi grande, vous êtes important pour moi.

SOMMAIRE

| | |
|--------------------------------|-----------|
| ABBREVIATIONS | 17 |
| INTRODUCTION | 18 |
| PATIENTS AND METHODS | 21 |
| 1- Study design and population | 21 |
| 2- Description of the protocol | 21 |
| 3- Data collection | 22 |
| 4- Outcomes | 23 |
| 5- Scales and scores | 24 |
| 6- Statistical analysis | 24 |
| 7- Ethical considerations | 25 |
| RESULTS | 26 |
| 1- Population | 26 |
| 2- Primary outcome | 27 |
| 3- Secondary outcomes | 27 |
| DISCUSSION | 30 |
| 1- Intubation rate | 30 |
| 2- Drugs specificities | 31 |
| 3- Doses of premedication | 31 |
| 4- Hemodynamic considerations | 32 |
| 5- Methodological issues | 33 |
| 6- Limitations | 33 |
| CONCLUSION | 34 |
| REFERENCES | 35 |
| ANNEXES | 39 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 41 |
| PERMIS D'IMPRIMER | 42 |
| ABSTRACT | 43 |
| RESUME | 44 |

ABBREVIATIONS

CPAP: Continuous positive airway pressure (nasal)

FANS: Faceless Acute Neonatal Pain Scale

FiO₂: Fraction of inspired oxygen

HR: heart rate

LISA: Less invasive surfactant administration

MABP: mean arterial blood pressure

NICU: Neonatal intensive care unit

NIPPV: Nasal intermittent positive pressure ventilation

RDS: Respiratory distress syndrome

SD: standard deviation

SpO₂: Peripheral capillary oxygen saturation

wGA: week gestational age

INTRODUCTION

Neonatal respiratory distress syndrome (RDS) caused by surfactant deficiency is associated with a high mortality and morbidity in preterm infants (1). The strategy to manage RDS relies on the use of surfactant, prenatal steroids therapy and non-invasive nasal ventilation (2). Clinical trials have shown that surfactant replacement therapy in RDS decreases mortality and improves the clinical outcomes of ventilated premature newborns (3–5). Surfactant administration traditionally requires endotracheal intubation and mechanical ventilation. Recently, surfactant administration through a thin intratracheal catheter in spontaneously breathing preterm infants under nasal continuous positive airway pressure (CPAP) has emerged as a new approach for treating neonates with respiratory failure (6,7). The main objective of this technique, referred to as less invasive surfactant administration (LISA), is to decrease the use of mechanical ventilation, which can cause mechanical and inflammatory mediator-induced responses in neonates leading to bronchopulmonary dysplasia (BPD) (8,9). Systematic reviews of prospective studies suggest that the use of LISA is associated with the lowest likelihood of the composite outcome of death or BPD at 36 weeks of postmenstrual age when compared with other ventilation strategies for preterm infants (10,11). The German Neonatal Network data, described by Gopel et al, suggests a favourable effect with regard to mechanical ventilation in infants between 25 and 30 weeks of gestational age (wGA) treated with LISA compared to matched controls (12). LISA procedure in premature neonates below 30 wGA has increased in our centre from 23% to 44% from 2016 to 2019. We observed a drop in the rate of mechanical ventilation from 88% in 2015 before LISA procedure to 53% in 2018 in this population.

Premedication in the delivery room is controversial; there is no consensus about whether sedation should be used, even though it is recommended for all nonemergency neonatal intubations (13,14). In France, in 2011, the EPIPAGE-2 Cohort Study showed that, in delivery

room, only 5% of premature neonates below 34 wGA received premedication prior to tracheal intubation (15). Concerning LISA procedure, premedication is a real challenge because keeping the “respiratory drive” is essential in order to allow a homogeneous surfactant distribution in the lungs. Most studies about LISA procedure do not mention any premedication (9,16). Sedation may reduce the risk of complications due to stress and painful stimuli during laryngeal exposure. Infant discomfort and struggle during awake laryngoscopy may lead to an increased risk of intraventricular haemorrhage by impairing cerebral venous return and cardiovascular responses (17). Klotz et al reported, in a European declarative survey, that more than half of neonatologists did not use any form of sedation for LISA procedure, 29% used atropine only, 9% used ketamine and 8% used propofol in different combinations (18). Few recent studies evaluated sedation during LISA procedure either with propofol or ketamine alone, but no study compared both anaesthetic agents (19,20). Propofol confers many advantages during intubation and other procedures for sedation and anaesthesia in neonates, including its short-acting character (21). It provides hypnosis and muscle relaxation during endotracheal intubation, but can cause side effects such as hypotension and cardiorespiratory depression, which are dose-dependent (22). Ketamine is an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist with analgesic and sedative effects. It maintains hemodynamic and respiratory stability but presents potential toxic effects on the immature brain. It has a longer half-life than propofol (23). There are limited data concerning the use of such drugs in this neonatal population. Dekker et al described a better COMFORTneo score with propofol during LISA procedure (19). Bourgoin et al showed that ketamine before LISA procedure was associated with low pain scores and stable hemodynamic parameters, but described episodes of desaturations and apnoea leading to intubation (20) (Table 1).

LISA was introduced in Montpellier on January 2016 and progressively implemented thereafter. As ketamine and propofol were used interchangeably in our unit, this study intended

to compare both premedication procedures in order to harmonise our practices and to determine if one of these procedures would provide a better efficacy and tolerance during LISA procedure.

The aim of this study was to evaluate the need for mechanical ventilation in two hours following LISA procedure in preterm infants receiving ketamine versus propofol premedication. This is a pilot study comparing the efficacy of these two premedication procedures in order to assess the feasibility of a randomised controlled trial and to estimate the number of infants to be included.

| Study | Dekker 2018 (19) Propofol | Descamps 2017 (24) Propofol | Bourgoin 2018 (20) Ketamine |
|--|---|---|---|
| n | 78 (42 sedated group) | 35 | 29 |
| Method | Randomised controlled trial 2015 - 2017 | Retrospective 2014 -2016 | Prospective observational study 2015–2016 |
| Gestational age (weeks), median | 26-37w (29) | 24-33w (29,5) | 27-36w (29,6) |
| Dose | 1mg/kg | Titration 0,5mg/kg mean dose 1,5mg/kg | Titration 0,5 mg/kg, median dose 1,5 mg/kg |
| End point | COMFORTneo score <14 | Intubation within an hour after LISA | Technical conditions, pain scores, emergent intubations, vital signs |
| Results | - Sedation increased comfort (p<0,001) - Sedated group during the procedure: higher SpO2 <85% (p=0.023) and need for transient non-invasive ventilation (p<0.001). | - Intubation H1: 5/35 (14) - Mean blood pressure below wGA 3/23 (14) | - median FANS score: 2 - 24(83) satisfying technical condition - 17(59) desaturation SpO2 <80% - 7(24) tracheal intubation before LISA |
| Age at LISA (hours), median | 5,5 | 11,6 | 8 |
| Intubation 0-2H, n (%) | 1/41 (2) | 5/35 (14) | 7/29 (24) |
| Intubation 24H, n (%) | 10/42 (24) | | |
| Intubation 72H, n (%) | | 12/35 (34) | 12/29 (41) |

Table 1 Summary table of recent studies concerning premedication during LISA procedure
LISA = Less invasive surfactant administration; FANS = Faceless Acute Neonatal pain Scale; SpO2 = Peripheral capillary oxygen saturation

PATIENTS AND METHODS

1- Study design and population

A retrospective monocentric observational study was conducted in the NICU of the tertiary perinatal hospital of Montpellier, France, from January 2016 to February 2019.

Criteria for inclusion were the following: 1-preterm infants born under 30 wGA, 2-spontaneously breathing preterm infants who had respiratory distress syndrome treated by CPAP and requiring surfactant therapy according to local criteria, 3- an available intravenous line.

Criteria for non-inclusion were infants who had an imminent need for intubation because of a respiratory insufficiency. We included the first LISA procedure for each patient; if a second dose of surfactant was required the second attempt was not evaluated.

2- Description of the protocol

Before LISA procedure, continuous positive pressure ventilation was delivered using a device with a T-piece connected to a mask and a flow-controlled pressure-limited delivery system (Neopuff, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, NZ). The gases used were heated and humidified (SEBAC, Gennevilliers, France). LISA procedure was performed when the fraction of inspired oxygen increased over 25% in infants born before 26 wGA and over 30% for infants born before 30 wGA. Positive end expiratory pressure (PEEP) was set at 6 cmH₂O and the fraction of inspired oxygen (FiO₂) was adapted to obtain a preductal pulse oximetry (SpO₂) between 90 and 95%. The neonate was weighed on a digital baby scale. A peripheral venous catheter was inserted within the first ten minutes. Infants received standard comfort care with postural support.

Intravenous atropine (20 µg/kg) and a bolus of caffeine citrate (20mg/kg) were provided before the procedure.

The dose of intravenous propofol (1mg/kg) or ketamine (0,5mg/kg) was administered intravenously over 1 minute directly before LISA procedure and could be repeated if sedation was not considered sufficient by the neonatologist in charge of the patient.

LISA was performed, once adequate sedation was obtained, according to the method described by Dargaville et al (25). Vocal cords were visualised using a laryngoscope. A thin catheter (Vygon™ 5 French sterile suction catheter) was then orally or nasally introduced to catheterise the trachea with a Magill forceps. Beforehand, we marked the tracheal catheter at 6 or 7cm plus 1cm/kg for oral or nasal introduction, respectively. Immediately after the placement of the catheter, the facial mask was replaced and 6 cm H₂O PEEP was applied. After stabilisation, surfactant (200mg/kg) (Curosurf, Chiesi, Parma, Italy) was slowly delivered through the catheter over 30 to 45 seconds with pauses if cough occurred and without discontinuing positive pressure. The catheter was then immediately withdrawn and the FiO₂ was adapted to obtain a SpO₂ between 90 and 95%.

3- Data collection

We collected the following population characteristics: gestational age at birth, mode of delivery, multiple birth, sex, birth weight, Apgar scores at 5min and 10 minutes, umbilical artery pH, preeclampsia, chorioamnionitis, inborn, antenatal steroids therapy, timing of the rupture of

the membranes, age at LISA procedure, fraction of inspired oxygen before LISA procedure, median dose of ketamine or propofol.

We monitored vital signs during the procedure: heart rate, SpO₂, FiO₂, and mean arterial blood pressure (MABP) before drug administration and at 5 and 30 minutes after the end of the procedure. We used an Intellivue cardioscope (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) and we evaluated neonatal comfort, using the Faceless Acute Neonatal Pain Scale (FANS) score during LISA procedure (26).

4- Outcomes

The primary outcome was the failure of the procedure defined by the need for a second dose of surfactant administration or intubation for apnoea within 2 hours following LISA procedure.

Secondary outcomes included: the need for a second dose of surfactant administration, the need for mechanical ventilation within 24 hours and 72 hours, procedure tolerance, mortality and morbidity occurring during the stay in the NICU particularly BDP, grade 3 or 4 intraventricular haemorrhage, necrotising enterocolitis, focal intestinal perforation, retinopathy of prematurity (requiring treatment), sepsis (proven by blood cultures), grade 3 or 4 cystic periventricular leukomalacia, persistent ductus arteriosus drug treatment, pulmonary haemorrhage, duration of invasive ventilation and non-invasive ventilation .

5- Scales and scores

FANS was constructed and validated to assess comfort and pain in situations where evaluation of the facial expression is complicated, which is the case during intubation. This instrument evaluates both behavioural items, like body movements and vocal expression, and physiological items, like variations in heart rate and SpO₂. The threshold for discomfort is a score superior or equal to 4 (26).

BDP was defined as either oxygen supplementation and/or ventilation support at 36 weeks of corrected age or discharge, defined as moderate to severe BPD by Jobe and as grade I to III following the latest revisited BPD definition provided by the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Consensus group (27,28)

Necrotising enterocolitis was classified according to Bell's modified classification (29).

6- Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SAS V.9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Descriptive statistics were expressed as means and standard deviation (SD) for quantitative variables and normally distributed values and as number of patients and percentages for qualitative variables. We used the χ^2 test, Fisher's exact test and Student's t-tests to compare the baseline characteristics, primary and secondary outcomes in the two study groups based on normality of the data.

Statistical significance was set at $p < 0.05$. We used a propensity score approach to control for observed confounding factors that could influence group assignment, ketamine or propofol sedation during LISA procedure. The propensity score was estimated using a logistic regression

model with LISA as the dependent variable in relation to the following baseline characteristics: GA, gender, multiple births, weight, inborn, antenatal corticosteroid therapy, hypertension during pregnancy, prolonged rupture of membranes, chorioamnionitis, mode of delivery, Apgar score at 5 minutes and year at inclusion.

7- Ethical considerations

The Ethics Committee of the Centre Hospitalier Montpellier approved this observational study. No additional consent was required as implementation of the protocol was standard care. This clinical trial was recorded on the National Library of Medicine registry (<https://clinicaltrials.gov/> Identifier: NCT03705468).

RESULTS

1- Population

From January 2016 to February 2019, 268 newborns below 30 wGA were admitted in the NICU. Among them, 213 patients presented a respiratory distress syndrome and required surfactant therapy, including 77 who were eligible for LISA procedure according to our protocol and received intravenous premedication with ketamine (n=50) or propofol (n=27) (Figure 1). Perinatal characteristics of both populations were comparable (Table 2). A peripheral intravenous line was inserted at 13 (7) minutes of life with 2 (1) attempts.

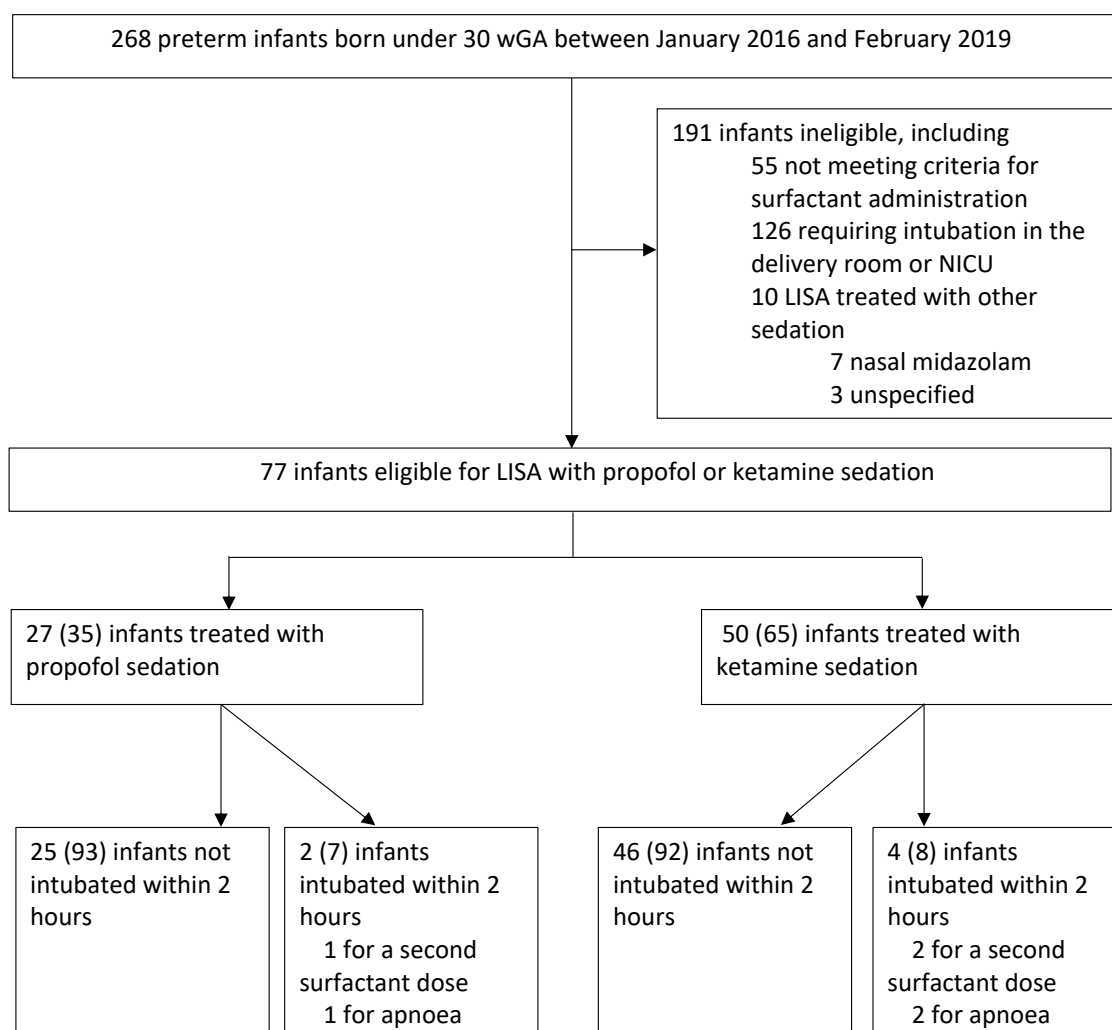


Figure 1 Population flow chart. LISA = Less invasive surfactant administration; NICU = Neonatal intensive care unit; wGA = week gestational age

Table 2 Baseline characteristics at inclusion

| | Ketamine n=50 | Propofol n=27 | p |
|---|--------------------------|--------------------------|----------|
| Antenatal steroids therapy, n (%) | 32 (64) | 16 (59) | 0,68 |
| Amniotic infection syndrome, n (%) | 13 (26) | 12 (44) | 0,1 |
| Female, n (%) | 19 (38) | 7 (26) | 0,28 |
| Gestational age (weeks) | 27,5 (1,6) (24-29) | 27,4 (1,4) (25-29) | 0.69 |
| Multiple births, n (%) | 23 (46) | 13 (48) | 0,86 |
| Birth weight (grams) | 949 (236) (540-1418) | 1068 (302) (720-1850) | 0,08 |
| Maternal general anesthesia, n (%) | 11 (22) | 4(15) | 0,45 |
| Caesarean delivery, n (%) | 39 (78) | 17 (63) | 0,16 |
| Umbilical artery pH | 7,3 (0,07) | 7,3 (0,08) | 0,57 |
| 1 min Apgar score | 6 (3) | 5 (3) | 0,22 |
| 5 min Apgar score | 8 (2) | 8 (2) | 0,32 |
| FiO2 before LISA (%) | 48 (21) | 51 (20) | 0,69 |
| Age at LISA (minutes) | 70 (95) (10-480) | 62 (97) (6-420) | 0,72 |

Values are numbers (%) or means (SD) (Min–Max).

LISA = Less invasive surfactant administration; FiO2 = Fraction of inspired oxygen

2- Primary outcome

No differences were observed between groups concerning the intubation rate within 2 hours following LISA procedure. The analysis using the propensity score confirmed this result. After ketamine premedication, four patients were intubated, two for apnoea and two for a second surfactant administration. After propofol premedication, two patients were intubated, one for apnoea and one for a second surfactant administration.

3- Secondary outcomes

Efficacy and tolerance

Mean total ketamine and propofol doses were 1 and 1,2 mg/kg, respectively. The mean FANS scores were comparable (Figure 2). The need for mechanical ventilation at 24 and 72 hours following LISA procedure were similar, as well as the FiO2 at 30 minutes after the procedure. Before LISA procedure, 37/77 (48%) patients received caffeine. The presence of caffeine, before

LISA procedure, did not change the intubation rate within 2 hours following LISA ((2/37(5) vs 4/40(10); p=0,68). We found no link between maternal general anesthesia and intubation rate within 2 hours following LISA procedure (2/15(13) versus 4/62(6); p=0,37) or the age at LISA procedure (56(50) min versus 70(104) min; p=0,43). MABP during the first 30 minutes following LISA procedure was not different (Figure 3).

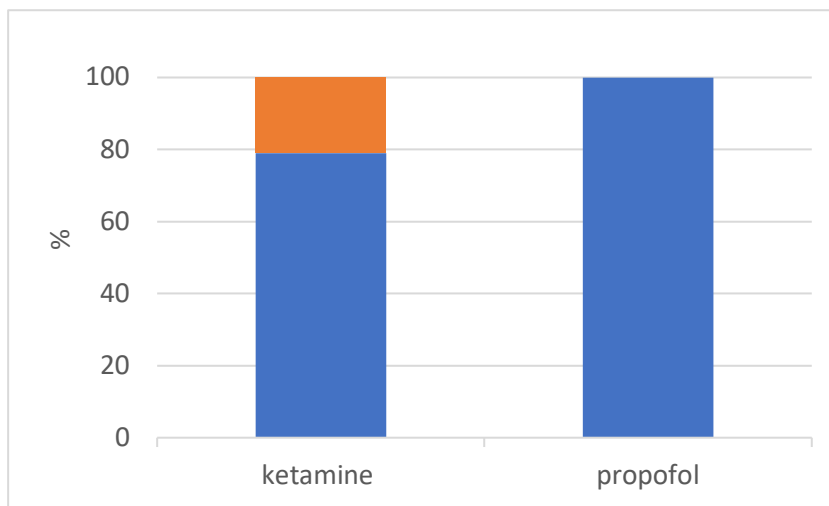


Figure 2 Comfort during LISA procedure was assessed using the Faceless Acute Neonatal pain Scale in 14 infants treated with ketamine and 5 treated with propofol. Infants with scores was of less than four are represented in blue and greater than or equal to four in orange.

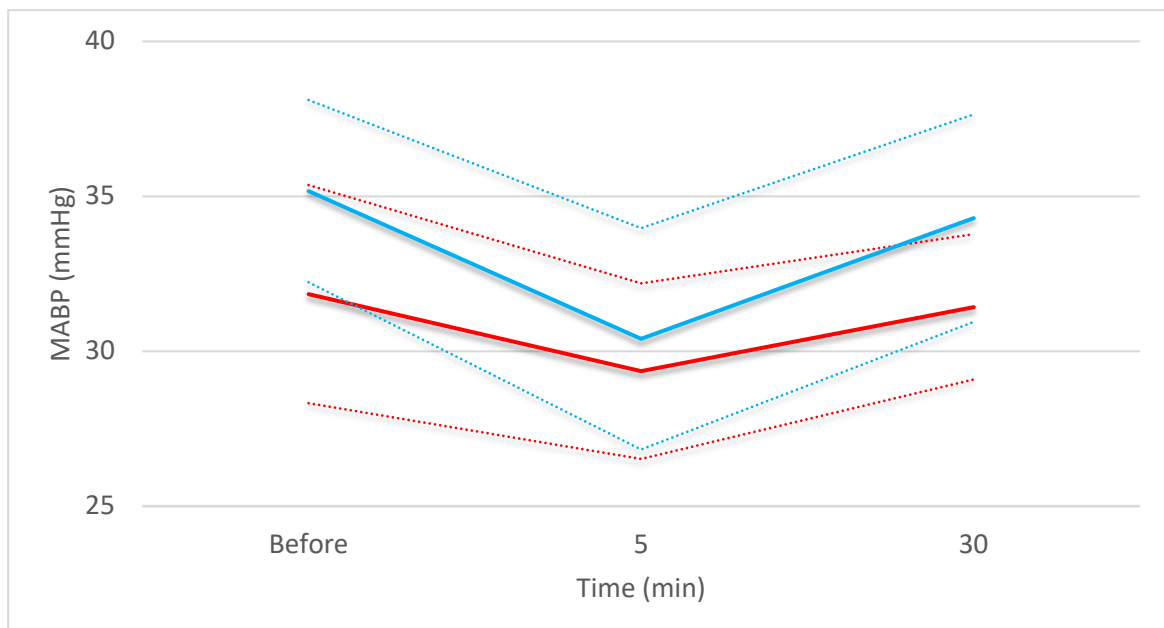


Figure 3 Mean arterial blood pressure (MABP) (mm Hg) evolution during the first 30 minutes following treatment with propofol (blue) or ketamine (red) during LISA procedure. In each group, the solid line represents the mean value and the dotted lines the 95% CI.

Mortality and morbidity

Concerning patients who were intubated, the length of invasive ventilation was twice as long in the ketamine group without reaching a level of significance (table 2). The length of invasive ventilation in the group of patients intubated within the first 72 hours was longer in the ketamine group (278(288) h versus 87(89) h; $p=0,04$). In the ketamine group, the dose was significantly higher in the group who was intubated within the first 72 hours compared with the group who was not intubated (1,3(0,7) mg/kg versus 0,8(0,4) mg/kg; $p=0,04$). Propofol doses were comparable. Mortality and morbidity in the NICU were comparable between the two groups (Table 3).

Table 3 Secondary outcomes in the study groups

| | Ketamine n=50 | Propofol n=27 | p |
|---|--------------------------|--------------------------|----------|
| Death, n (%) | 4 (8) | 1 (4) | 0.65 |
| Second dose of surfactant, n (%) | 10 (20) | 4 (15) | 0.76 |
| Intubation within 24 hours following LISA, n (%) | 9 (18) | 4 (15) | 1 |
| Intubation within 72 hours following LISA, n (%) | 14 (28) | 6 (22) | 0.58 |
| Duration of non-invasive ventilation (hours) | 1056 (446) (4-2016) | 1113 (411) (1-1824) | 0,58 |
| Duration of invasive ventilation (hours) | 100 (197) (0-960) | 47 (132) (0-648) | 0,16 |
| Moderate to severe BPD, n (%) | 16 (32) | 8 (30) | 0.83 |
| Incidence of pulmonary haemorrhage, n (%) | 1 (2) | 2 (7) | 0,28 |
| PDA drug treatment, n (%) | 30 (60) | 17 (63) | 0,8 |
| ROP, n (%) | 3 (6) | 3 (11) | 0,66 |
| Grade 3–4 IVH, n (%) | 3(6) | 2 (7) | 1 |
| Grade 3–4 PVL, n (%) | 4 (8) | 2 (7) | 1 |
| Necrotising enterocolitis ≥ 2, n (%) | 1 (2) | 0 | 1 |
| Focal intestinal perforation, n (%) | 8 (16) | 1 (4) | 0.15 |
| Blood culture proven sepsis, n (%) | 24 (48) | 8 (30) | 0,12 |

Values are numbers (%) or means (SD) (Min–Max).

LISA = Less invasive surfactant administration; BPD = bronchopulmonary dysplasia; PDA = persistent ductus arteriosus; ROP = retinopathy of prematurity; IVH = intraventricular haemorrhage; PVL = periventricular leukomalacia

DISCUSSION

This is the first study comparing two premedications during the LISA procedure. Propofol and ketamine both provided an adequate sedation for neonates requiring LISA procedure. The need for mechanical ventilation after sedation and the tolerance of the procedure were comparable between the two groups. We noticed that the group of patients who were intubated within the first 72 hours in the ketamine group received a higher dose than the patients who were not intubated.

1- Intubation rate

In our series, the intubation rate within the 24 hours with propofol sedation was lower than the one observed by Dekker et al with the same dose of propofol (19). In the same study and in a preliminary report that also used propofol, the intubation rate within one hour following the procedure was close to our results (19,24). Concerning ketamine sedation, the intubation rate was lower than the one observed by Bourgoin et al in the first hours following LISA procedure and within the first 72 hours (20) but was similar to Berneau et al (30). The difference in the dose of ketamine could explain this result. No significant difference in the intubation rate was found between ketamine and propofol in this first comparative study. Several randomised trials did not use any premedication and described similar intubation rates (from 20 to 30%) within the first 72 hours (8,16,31).

When we compared our LISA group and our cohort below 30 wGA, infants treated with LISA and premedication required less mechanical ventilation and lower duration of ventilation as Langhammer demonstrated in a cross-sectional multicenter study (32).

2- Drugs specificities

Ketamine produces a dissociative state by blocking NMDA receptors and is used in neonatology because of its rapid onset of action and relatively safe respiratory and hemodynamic profile (33). Adverse effects include increased production of upper respiratory and salivary secretion and laryngospasm (34). Ketamine does not appear to reduce cerebral blood flow or impair autoregulation (23). Controversy exists on whether a possible link between ketamine and neurotoxicity on the immature brain, but such toxicity would be caused by a high dose and prolonged use (35). The doses used in animal models resulted in plasma ketamine levels 7 to 10 times higher than those produced by clinical doses of ketamine in humans (36,37). The toxicity of ketamine cannot be completely excluded in human newborn infants receiving a low dose with a short exposure. In the study by Scallet et al, brain immaturity and prolonged exposures were necessary to produce cerebral apoptosis (38).

Propofol, is a hypnotic agent which acts by inactivation of the central inhibitory neurotransmitter GABA. It is used for procedural sedation in children. It is a short-acting anaesthetic agent that preserves spontaneous ventilation but can cause systemic hypotension (39). The maintenance of spontaneous respiration may have allowed the infants in the propofol group to maintain better intraprocedural oxygenation than the morphine, atropine, and suxamethonium regimen (40). Propofol utilisation has increased throughout the years in preterms in our study. In a German prospective study, Mehler et al reported that, in their cohort, propofol was used in 0.7% of infants between 2003-2007 versus 3% of infants in 2010 (41).

3- Doses of premedication

Individual analgesics titration based on a systematic pain evaluation by validated pain scores in this age group is an important issue. In our study, the mean (standard deviation) dose

of propofol was 1.2 (0,4) mg/kg, which is comparable to doses in the studies by Dekker and Deschamps (19,24). We noticed that the titration of ketamine necessary to achieve an acceptable comfort required a dose which was double than the one planned in the protocol, but still lower than the one described by Bourgoin et al (20). This result could be explained by the persistence of a muscle tone associated with ketamine, which may give the impression that sedation is insufficient. This fact could explain that the length of ventilation was longer for the patients who were intubated in this group. The potential risk of this treatment must be balanced with the risk of raised intracranial pressure, bradycardia and desaturation associated with vigil laryngoscopy (42).

4- Hemodynamic considerations

Administration of ketamine and propofol was followed by a comparable drop of MABP, which remained within the limits of the physiological changes observed in preterm infants within the first 60 minutes after birth (43). A value of MABP (mmHg) below the GA (in weeks) was not associated with lower regional cerebral oxygenation or with lower neurodevelopmental outcome scores (44). Recent studies report a drug-related hypotension and a frequent decrease in cerebral oxygenation without evidence of cerebral ischaemic hypoxia or obvious impairment in cerebral autoregulation during neonatal intubation with propofol (45,46). Dekker et al reported a higher need for transient non-invasive ventilation and desaturation during LISA procedure in the group sedated with propofol than in the non-sedated group, but observed no differences in incidence of hypotension (19). Desaturation could be explained by a more important reduction in vascular systemic resistance more than pulmonary resistance, which could increase right to left shunting with a transient return to fetal circulation (21).

5- Methodological issues

The success of the procedure was defined by the sedation efficiency, the maintenance of a spontaneous breathing during the procedure and the absence of intubation within the first 2 hours. Because of the absence of recommendations or randomised trials regarding sedation during LISA procedure, we did not choose between ketamine or propofol in our protocol. The decision on whether to choose one or the other was left to the discretion of the neonatologist in charge of the patient. To evaluate the quality of sedation, we chose the FANS score, which is a hetero evaluation pain scale. FANS was validated to assess comfort and pain in situations where observation of facial expression is not available, which is precisely the case during laryngoscopy with LISA procedure (26). The mean FANS score in our study was below the pain threshold whether using propofol or ketamine. Two recent studies using ketamine or propofol sedation during LISA procedure found low pain scores with both drugs which was consistent with our results (19,20).

6- Limitations

There was no control group without premedication because we did not perform laryngoscopy without premedication in our centre. The retrospective nature of our study is a limitation explaining the number of missing data.

Large randomised controlled trials on intubation rate following LISA procedure after ketamine and propofol premedication are required. Studies on long-term neurodevelopmental outcome should evaluate such populations exposed to low dose of sedation.

CONCLUSION

The absence of guidelines concerning sedation during the LISA procedure is a major barrier and a real challenge. This retrospective study showed that, in our population, efficacy and tolerance during LISA procedure seemed to be comparable with low-doses of ketamine or propofol premedication. This study suggests that the dose of ketamine should be carefully considered.

REFERENCES

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039–51.
2. 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--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353–68.
3. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1970–9.
4. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD000510.
5. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):700–8.
6. Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, Bigge N, Lilienthal E, Rossler L, et al. Observational Study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in Preterm Infants<29 Weeks--Short and Long-term Outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2015 Dec;219(6):266–73.
7. Niemarkt HJ, Kuypers E, Jellema R, Ophelders D, Hütten M, Nikiforou M, et al. Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. *Pediatr Res*. 2014 Aug;76(2):166–70.
8. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2011 Nov 5;378(9803):1627–34.
9. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):723–30.
10. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. 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*. 2017 Jan;102(1):F17–23.
11. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2016 Dec;175(12):1933–42.
12. Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015 Mar;104(3):241–6.

13. Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Feb;155(2):173–80.
14. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20154271.
15. Walter-Nicolet E, Courtois E, Milesi C, Ancel P-Y, Beuchée 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.
16. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e502-509.
17. Pokela ML, Koivisto M. Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994 Feb;83(2):151–6.
18. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *Eur J Pediatr*. 2017 Feb;176(2):147–54.
19. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Aug 1;
20. 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 Oslo Nor* 1992. 2018 Mar 13;
21. Shah PS, Shah VS. Propofol for procedural sedation/anaesthesia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD007248.
22. 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 Jul;20(7):605–11.
23. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol*. 2007 Oct;31(5):303–8.
24. 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 Sep;102(5):F465.
25. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.

2011 Jul;96(4):F243-248.

26. 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 Jul;95(4):F263-266.
27. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723–9.
28. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018 Jun;197:300–8.
29. 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 Jan;187(1):1–7.
30. Berneau P, Nguyen Phuc Thu T, Pladys P, Beuchée A. Impact of surfactant administration through a thin catheter in the delivery room: A quality control chart analysis coupled with a propensity score matched cohort study in preterm infants. *PloS One.* 2018;13(12):e0208252.
31. Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini M, Sadeghnia A, Balila M, Ghojazadeh M. Comparison Outcome of Surfactant Administration Via Tracheal Catheterization During Spontaneous Breathing with Insure. *Med J Islam World Acad Sci.* 2013;21:143–8.
32. Langhammer K, Roth B, Kribs A, Göpel W, Kuntz L, Miedaner F. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr.* 2018 Aug;177(8):1207–17.
33. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2013 Dec;102(12):e534-538.
34. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):449–61.
35. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res.* 2010 Feb;67(2):117–27.
36. Anand KJS. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2007 May;27 Suppl 1:S4–11.
37. Dong C, Anand KJS. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett.* 2013 Jun 20;220(1):53–60.

38. Scallet AC, Schmued LC, Slikker W, Grunberg N, Faustino PJ, Davis H, et al. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2004 Oct;81(2):364–70.
39. Simons SHP, van der Lee R, Reiss IKM, van Weissenbruch MM. Clinical evaluation of propofol as sedative for endotracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2013 Nov;102(11):e487-492.
40. 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 Jun;119(6):e1248-1255.
41. Mehler K, Oberthuer A, Haertel C, Herting E, Roth B, Goepel W, et al. Use of analgesic and sedative drugs in VLBW infants in German NICUs from 2003-2010. *Eur J Pediatr*. 2013 Dec;172(12):1633–9.
42. Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr*. 1984 Aug;105(2):303–9.
43. Pichler G, Cheung P-Y, Binder C, O'Reilly M, Schwabegger B, Aziz K, et al. Time course study of blood pressure in term and preterm infants immediately after birth. *PLoS One*. 2014;9(12):e114504.
44. Alderliesten T, Lemmers PMA, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJC, Baerts W, et al. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):986–91.
45. 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 Prettineo-Study. *Front Pediatr*. 2019;7:40.
46. 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 Nov;84(5):719–25.

ANNEXES

Table 4 Primary outcomes in the study groups

| | Ketamine n=50 | Propofol n=27 | p |
|---|---------------|---------------|---|
| Intubation in 2 hours following LISA n (%) | 4 (8) | 2 (7) | 1 |
| Second dose of surfactant | 2 | 1 | |
| Apnoea | 2 | 1 | |

Values are numbers (%)

LISA = Less invasive surfactant administration

Table 5 Maternal anesthesia

| | General anesthesia n=15 | Other anesthesia n=62 | p |
|---|----------------------------|--------------------------|------|
| Intubation in 2 hours following LISA n (%) | 2 (13) | 4 (6) | 0.37 |
| Age at LISA (minutes) | 56 (50) | 70 (104) | 0.43 |

Values are numbers (%) or means (SD)

LISA = Less invasive surfactant administration

Table 6 Duration of invasive ventilation

| | Ketamine | Propofol | p |
|---|-----------|----------|------|
| Intubation in 2 hours following LISA, (hours) | 258 (206) | 89 (117) | 0,28 |
| Intubation in 24 hours following LISA, (hours) | 267 (253) | 53 (80) | 0,04 |
| Intubation in 72 hours following LISA, (hours) | 278 (288) | 87 (89) | 0,04 |

Values are means (SD)

LISA = Less invasive surfactant administration

Table 7 Caffeine use

| | before LISA n=37 | after LISA n=40 | p |
|---|---------------------|--------------------|------|
| Intubation in 2 hours following LISA, n (%) | 2 (5) | 4 (10) | 0,68 |
| Intubation in 24 hours following LISA, n (%) | 6 (16) | 7 (18) | 0,88 |
| Intubation in 24 hours following LISA, n (%) | 8 (22) | 12 (30) | 0,4 |

Values are numbers (%)

LISA = Less invasive surfactant administration

Table 8 Mean dose of ketamine

| | intubated group | non intubated group | p |
|--|------------------------|----------------------------|----------|
| 2 hours following LISA (mg/kg) | 1,0 (0,9) | 1,0 (0,5) | 0,96 |
| 24 hours following LISA (mg/kg) | 1,1 (0,6) | 0,9 (0,5) | 0,45 |
| 72 hours following LISA (mg/kg) | 1,3 (0,7) | 0,8 (0,4) | 0.04 |

Values are means (SD)

Table 9 Population below 30wGA in our centre

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | LISA |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| number | 93 | 92 | 94 | 88 | 78 | 77 |
| Surfactant, n (%) | 79 (85) | 80 (87) | 76 (81) | 67 (76) | 64 (82) | |
| LISA, n (%) | | | 22 (23) | 26 (30) | 34 (44) | |
| Invasive ventilation, n (%) | 81 (87) | 81 (88) | 64 (68) | 54 (61) | 41 (53) | 29 (38) |
| Gestational age (weeks) | 27.4 | 26.8 | 27.0 | 26.9 | 26.7 | 27.0 |
| Birth weight (g) | 990 | 960 | 982 | 987 | 970 | 990 |
| BPD, n (%) | 37 (40) | 33 (36) | 31 (33) | 29 (33) | 31 (40) | 38 (49) |
| BDP moderate-severe, n (%) | 18 (19) | 16 (17) | 23 (24) | 18 (20) | 18 (23) | 24 (31) |
| Death, n (%) | 15 (16) | 16 (17) | 13 (14) | 14 (16) | 15 (19) | 5 (6) |
| Death or BDP, n (%) | 33 | 32 | 36 | 32 | 33 | 29 |
| Duration of invasive ventilation (hours) | 98 | 103 | 151 | 111 | 108 | 82 |

LISA = Less invasive surfactant administration

Values are numbers (%) or means (SD)

LISA = Less invasive surfactant administration; BPD = bronchopulmonary dysplasia

SERMENT D'HIPPOCRATE

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

ABSTRACT

Introduction: Less invasive surfactant administration (LISA) limits tracheal invasive ventilation in premature infants but adequate premedication which preserves respiratory function needs to be evaluated. The aim of this study was to compare the efficacy and tolerance of intravenous administration of ketamine or propofol.

Methods: We retrospectively included premature infants with respiratory distress syndrome below 30 weeks of gestational age (wGA), hospitalised in the neonatal intensive care unit of Montpellier treated with LISA procedure.

-Primary outcome: comparison of the intubation rate within 2 hours following intravenous ketamine versus propofol administration.

-Secondary outcomes: intubation rate within 24 and 72hours, pain scores, haemodynamic tolerance and morbi-mortality.

Results: 77 infants were included from January 2016 to February 2019, with a mean (SD) wGA and birth weight of 27 (1.4) and 990 (265) g. LISA in ketamine and propofol group was performed at (70(95) vs 62(97) min; $p=0.72$). The intubation rate within 2 hours was similar (4/50(8) vs 2/27(7)). Mean total doses used were 1 mg/kg and 1.2 mg/kg respectively. Intubation rate at 24 and 72hours, mean arterial blood pressure measures over the first 30 minutes were not different. In the ketamine group, the dose received was higher in the group which was intubated within the first 72h compared with the one which was not intubated (1,3mg/kg versus 0,8mg/kg; $p=0.04$).

Conclusion: In our population, efficacy and tolerance during LISA procedure seemed to be comparable with a low-dose of ketamine or propofol premedication. This study suggests that the dose of ketamine should be carefully considered.

Key words: delivery room, analgesia, prematurity, respiratory distress syndrome, intubation, MIST

RESUME

Introduction : L'administration de surfactant sans ventilation (SSV) limite la ventilation invasive chez les prématurés, mais des stratégies adéquates de prémédication préservant la ventilation spontanée doivent être évaluées. Notre objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'administration intraveineuse de la kétamine et du propofol.

Méthodes : Nous avons rétrospectivement inclus des prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire, nés avant 30 semaines d'aménorrhée (SA), hospitalisés en réanimation néonatale au CHU de Montpellier, traité par SSV.

-Critère de jugement principal : comparaison du taux d'intubation dans les 2 heures suivant l'administration intraveineuse de kétamine versus propofol.

-Critères secondaires : taux d'intubation dans les 24 et 72 heures, scores de douleur, tolérance hémodynamique et morbi-mortalité.

Résultats : 77 enfants ont été inclus entre janvier 2016 et février 2019, avec une moyenne (DS) d'âge gestationnel et de poids de 27 (1.4) SA et 990 (265) g. Le SSV était réalisé dans le groupe kétamine et propofol à 70(95) vs 62(97) min ; $p=0.72$. Le taux d'intubation dans les 2 heures était similaire (4/50(8) vs 2/27(7)). La dose totale moyenne utilisée était de 1mg/kg et 1,2 mg/kg, respectivement. Les taux d'intubation à 24 et 72 heures, les mesures de pression artérielle moyenne dans les 30 minutes suivant la sédation n'étaient pas différents. Dans le groupe kétamine, la dose était plus élevée dans le groupe qui était intubée dans les 72 premières heures comparativement à celui qui n'était pas intubé (1,3mg/kg versus 0,8mg/kg ; $p=0.04$).

Conclusion : Dans notre population, l'efficacité et la tolérance pendant le SSV semblaient être comparable avec de faible dose de prémédication par kétamine et propofol. Cette étude suggère que la dose de kétamine soit considérée avec prudence.

Mots clés : salle de naissance, analgésie, prématurité, détresse respiratoire, intubation, MIST