



Société  
canadienne  
de pédiatrie

# La prémédication en vue de l'intubation trachéale du nouveau-né

KJ Barrington; Société canadienne de pédiatrie, comité d'étude du fœtus et du nouveau-né

English on page 159  
Résumé en page 159

L'intubation trachéale est une intervention courante dans les soins au nouveau-né. La fréquence d'utilisation de la prémédication en vue de l'intubation varie beaucoup, tout comme les médicaments utilisés (1,2). L'expérience de l'intubation est désagréable (3) et douloureuse (3,4), et elle perturbe énormément l'état cardiovasculaire et respiratoire du nouveau-né. La réduction de la douleur est une obligation éthique dans les soins aux nouveau-nés (5). Même si les infirmières et les médecins conviennent que l'intubation trachéale du nouveau-né est une intervention très douloureuse (4), ils omettent tout de même souvent de soulager la douleur (4).

Pour recourir à ces agents, il n'est pas nécessaire d'avoir la preuve irréfutable qu'ils améliorent l'état à long terme du nourrisson. Il est possible que ce ne soit pas le cas. Il n'y a pas de preuve absolue que l'intubation en état d'éveil nuise à long terme aux adultes qui subissent une intubation trachéale, mais on ne l'invoque pas comme excuse pour procéder à cet acte douloureux et désagréable sans prémédication. Les nourrissons sous nos soins sont plus susceptibles de ressentir de la douleur (6) et de présenter des conséquences indésirables à long terme découlant de la douleur importante éprouvée aux soins intensifs (6) que des adultes dans une situation semblable. Pour garantir une démarche humaine et éthique dans le cadre des interventions en soins intensifs néonataux, il faut recourir à une analgésie préemptive avant d'amorcer une intervention douloureuse planifiée (7).

Le présent document de principes vise à analyser les publications portant sur les médicaments pertinents en vue de l'intubation et à produire des recommandations probantes en vue de leur utilisation.

## LE MODE D'ÉLABORATION DU DOCUMENT DE PRINCIPES

L'analyse bibliographique a inclus une recherche dans Medline mise à jour pour la dernière fois en juin 2010 au moyen de PubMed, à partir des termes de recherche suivants : *intubation*, *endotracheal* et *newborn*. La recherche était limitée aux études sur des humains menées en anglais, en français, en allemand ou en espagnol. Une recherche a été effectuée dans les résumés des *Pediatric Academic Societies* pour les années 1995 à 2007, ainsi que dans Embase pour les années 1966 à 2007. La hiérarchie de données probantes du *Centre for Evidence-Based Medicine* a été appliquée au moyen de la qualité des preuves à l'égard du traitement et du pronostic (dans le site [www.cebm.net](http://www.cebm.net), cliquer sur l'onglet *EBM Tools*, ou aller directement à l'adresse [www.cebm.net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025)).

En outre, l'auteur principal a fait des recherches dans ses dossiers de données personnelles et dans les listes de référence d'études publiées conservées en vue d'articles potentiels. Il a également consulté une analyse systématique publiée afin d'en extraire des références (8).

Il a posé les questions suivantes :

- Quelles sont les réponses physiologiques à l'intubation?
- Quels sont les effets de la prémédication sur les réponses physiologiques?
- Comment peut-on atténuer la douleur et l'inconfort liés à l'intubation?
- Quelles sont les complications de la prémédication d'un nourrisson en vue de son intubation?
- Dans quelles situations cliniques est-il acceptable d'intuber un nourrisson sans prémédication?
- Quels médicaments ont fait l'objet d'études?
- Quelles sont les caractéristiques d'un protocole acceptable de prémédication?

## QUELLES SONT LES RÉPONSES PHYSIOLOGIQUES À L'INTUBATION?

La majorité des études ne distinguent pas les réponses physiologiques causées par l'intubation de celles attribuables à la laryngoscopie. C'est important seulement parce que la laryngoscopie est parfois effectuée pour d'autres raisons, comme la vérification de la position de la sonde ou l'examen des voies aériennes supérieures. Dans une telle situation, il faut se souvenir que la laryngoscopie en elle-même peut provoquer des changements physiologiques indésirables (9). En effet, l'intubation et la laryngoscopie provoquent une hypertension systémique et pulmonaire (10), une bradycardie, une hypertension intracrânienne (11) et une hypoxie. La bradycardie et l'hypoxie semblent être indépendantes. Il est possible de réduire ou d'éviter l'hypoxie grâce à la préoxygénation et à l'utilisation d'une lame de laryngoscope qui assure une insufflation d'oxygène continue dans le pharynx pendant l'intervention. Quant à la bradycardie, elle est surtout d'origine vagale, et on ne peut pas la prévenir par une préoxygénation et l'évitement de l'hypoxie (12). L'augmentation de la pression intracrânienne semble résulter du fait que le nourrisson tousse et se débat (13). L'hypertension artérielle systémique a fait l'objet d'études approfondies chez les adultes hypertensifs, et elle semble être causée par une augmentation de la résistance vasculaire systémique (14), découlant probablement de la libération de catécholamine en réponse à l'intense douleur (9). L'hypertension pulmonaire entraînant une insuffisance ventriculaire droite pendant l'intubation est bien décrite chez les adultes (15), mais les pressions artérielles pulmonaires n'ont pas été mesurées chez les nouveau-nés pendant l'intubation.

## QUELS SONT LES EFFETS DE LA PRÉMÉDICATION SUR LES RÉPONSES PHYSIOLOGIQUES?

Il est possible de réduire ou d'éliminer les réponses physiologiques à l'intubation par l'administration de vagolytiques, de myorelaxants,

d'analgésiques, d'une préoxygénation et d'une technique tout en délicatesse. Plus précisément, on peut prévenir en grande partie la bradycardie par l'utilisation d'atropine (12), on peut limiter l'hypertension systémique par une analgésie pertinente, qui réduit également les réponses de l'endocrine et de l'endorphine (16), et on peut éviter l'hypertension intracrânienne par l'administration de myorelaxants (13) (qualités de preuve 1b dans tous les cas). L'intubation est beaucoup plus rapide lorsque le nourrisson est paralysé (13,17,18), qu'elle soit effectuée par des néonatalogistes d'expérience (13), des anesthésistes (18) ou des résidents en pédiatrie (17) (qualité de preuve 1b), ce qui limite l'hypoxie. Il faut également moins de tentatives avant de réussir (19,20).

Dans le cadre de deux études récentes (19,20) tous les nourrissons ont reçu de puissants analgésiques et ont été répartis au hasard entre l'administration d'un myorelaxant ou d'aucun relaxant. Les deux études ont démontré les bienfaits supplémentaires du myorelaxant.

### COMMENT PEUT-ON ATTÉNUER LA DOULEUR ET L'INCONFORT LIÉS À L'INTUBATION?

Sur le plan éthique, il est impératif d'administrer une analgésie avant des interventions douloureuses planifiées, à moins d'en démontrer le caractère néfaste. La réduction des séquelles physiologiques à court terme découle probablement, du moins en partie, de la diminution de la douleur et de l'inconfort.

#### Les opiacés

Par rapport à un placebo, la morphine ne semble pas réduire l'occurrence de grave hypoxie accompagnée de bradycardie pendant l'intubation, probablement à cause de son action tardive (21). Il est probable que le fentanyl soit plus efficace en raison de son action plus rapide. D'autres agents plus récents, qui agissent encore plus rapidement, peuvent également être plus efficaces. Le rémifentanyl en est un exemple. Chez les sujets plus âgés, il agit en quelques secondes, et l'effet dure seulement quelques minutes (22,23). Chez les nouveau-nés, on possède des données pharmacocinétiques (PC) et pharmacodynamiques (PD) limitées sur la morphine et le fentanyl, mais on en possède encore beaucoup moins sur le rémifentanyl. Un essai aléatoire à l'insu (16) a révélé que la mépéridine réduisait les réponses endocriniennes à l'intubation. D'après les données PC ou PD très limitées chez les nouveau-nés, on constate une variabilité interindividuelle marquée de la clairance (24).

#### Les barbituriques

Un petit essai aléatoire mené chez des nourrissons à terme et peu prématurés (25) a établi que le thiopental, un barbiturique anesthésique, réduisait la douleur apparente chez les nouveau-nés qui se faisaient intuber par rapport à ceux qui ne recevaient pas de prémédication. Cependant, l'élimination très prolongée du thiopental chez le nouveau-né est préoccupante (demi-vie moyenne de l'élimination : 14,9 heure) (26). Dans le cadre d'une étude sans contrôle, le méthohexital, un barbiturique à action très courte chez des sujets plus âgés, s'associe à des conditions d'intubation harmonieuses et à l'absence de détresse apparente pendant l'intubation (27). Pour l'instant, il semble n'exister aucune donnée PC ou PD chez le nouveau-né.

#### Le propofol

Pendant un récent essai aléatoire et contrôlé (28) qui comparait l'utilisation du propofol à celui de la morphine, de l'atropine et de la succinylcholine pour intuber les nouveau-nés, l'intubation était plus rapide, la saturation mieux maintenue et le temps de rétablissement plus court dans le groupe prenant du propofol. On a

craint que le propofol soit un agent hypnotique sans effet analgésique et qu'il soit nécessaire de l'associer à un analgésique comme un opiacé. Des données PC limitées démontrent une extrême variabilité de la clairance, ce qui laisse supposer la nécessité éventuelle de personnaliser les posologies. Chez les sujets plus âgés, le propofol est souvent responsable d'hypotension (29), et son utilisation prolongée ou répétée peut s'associer à de graves effets indésirables. Par conséquent, d'autres recherches sur son usage en monodose s'imposent avant d'en recommander une utilisation généralisée.

#### Le midazolam

Par définition, les sédatifs non analgésiques ne réduisent pas la douleur. Il n'est donc pas pertinent de les utiliser seuls pour l'intubation. Le midazolam semble être le médicament le plus utilisé dans cette catégorie (30). Il n'a pas été démontré qu'il réduit les changements physiologiques de l'intubation et il s'associe à de graves effets indésirables pendant l'intubation (31). En effet, il est responsable d'hypotension (31-35), d'une diminution du débit cardiaque (32) et d'une baisse de la vélocité du débit sanguin cérébral (31,34), sans compter que sa cinétique est variable et que sa demi-vie peut dépasser les 22 heures (36,37). De plus, lorsqu'il est utilisé sous forme de perfusion prolongée, il s'associe à une augmentation des conséquences neurologiques indésirables (38). Le midazolam ne devrait donc pas être utilisé pour l'intubation des nouveau-nés (29,39).

### QUELLES SONT LES COMPLICATIONS DE LA PRÉMÉDICATION D'UN NOURRISSON EN VUE DE SON INTUBATION?

Le risque de complications est l'une des raisons souvent invoquées pour éviter d'utiliser les prémédicaments (40). Pourtant, aucun des essais aléatoires et contrôlés n'a démontré de graves complications attribuables à des prémédicaments administrés avant l'intubation. Une étude d'observation multicentrique menée en France (30) a révélé que la fréquence des complications n'augmentait pas lorsque les nourrissons recevaient une prémédication. L'utilisation d'opiacés puissants à courte durée d'action est parfois suivie d'une augmentation du tonus musculaire, y compris un accroissement du tonus de la musculature de la paroi de la cage thoracique. Ce résultat semble être relativement rare si le médicament est administré lentement (41), et on peut le contrer en administrant un myorelaxant ou un antagoniste des opioïdes.

De nos jours, les nourrissons sont souvent intubés pour recevoir un surfactant, et on prévoit les extuber dès qu'ils répondent correctement. Dans un tel cas, l'une des priorités du schéma posologique de la prémédication consiste à éviter les effets respiratoires indésirables prolongés. Même si le fentanyl a une demi-vie sérique prolongée chez le nouveau-né, d'une moyenne de dix heures ou plus, la dépression respiratoire qu'il cause est de courte durée, et il est possible d'extuber les nourrissons en toute sécurité moins d'une heure après l'administration du médicament. L'un des avantages potentiels des agents à très courte durée d'action comme le rémifentanyl, c'est une demi-vie sérique très courte, de seulement quelques minutes. On s'inquiète donc moins de leurs effets résiduels potentiels. De futures recherches sur la prémédication devraient porter sur les effets du schéma posologique sur la réussite de l'extubation.

### DANS QUELLES SITUATIONS CLINIQUES EST-IL ACCEPTABLE D'INTUBER UN NOURRISSON SANS PRÉMÉDICATION?

Si les risques associés au médicament sont supérieurs à ceux de l'intubation sans prémédication, il serait acceptable de laisser

tomber la prémédication. Cette situation peut se produire pendant la réanimation, que ce soit dans la salle d'accouchement ou pendant une détérioration aiguë ou une maladie grave qui se déclare après la naissance mais pendant la période néonatale ou le séjour aux soins intensifs néonataux. Pendant qu'on dégage les voies aériennes, qu'on procure une ventilation pertinente et qu'on s'assure d'une bonne fréquence cardiaque, il ne serait pas pertinent de recourir à la prémédication. Cependant, un nourrisson réanimé au masque qui doit être intubé parce qu'il a besoin d'un soutien respiratoire continu devrait recevoir une prémédication dès que l'accès vasculaire pertinent aura été établi, par accès intraveineux (IV) périphérique, par accès central ou par la veine ombilicale.

Pour les nourrissons chez qui on risque d'éprouver d'importantes difficultés à obtenir un accès vasculaire ou de devoir procéder à de multiples tentatives IV accompagnées d'inconfort, on pourrait envisager une autre voie pour administrer le médicament, telle que la muqueuse nasale (p. ex., le fentanyl est efficace par cette voie) ou l'inhalation (p. ex., le protoxyde d'azote [42] ou la sévoflurane [43]). Dans de rares cas, on peut envisager l'intubation en état d'éveil. Les nourrissons dont les voies aériennes sont très anormales seront probablement difficiles à intuber, et s'ils doivent fournir des efforts pour les maintenir ouvertes, ils ne devraient pas recevoir de prémédication. Il faut alors songer à une intubation bronchoscopique (44) ou au recours à un masque laryngé (45). Si personne ne maîtrise ces techniques, il faut envisager un transfert dans un centre expérimenté et utiliser la ventilation au ballon et masque en attendant.

### QUELS PRÉMÉDICAMENTS ONT FAIT L'OBJET D'ÉTUDES?

Au tableau 1 figure un résumé des prémédicaments qui ont fait l'objet d'études.

### QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES D'UN PROTOCOLE ACCEPTABLE DE PRÉMÉDICATION?

D'après l'analyse précédente, il semble qu'étant donné les connaissances actuelles, le protocole optimal consiste à administrer un vagolytique, un analgésique et un myorelaxant. Il faudra effectuer d'autres recherches sur les agents hypnotiques et anesthésiques comme le propofol avant d'en recommander l'utilisation.

#### Les vagolytiques

Le glycopyrrolate et l'atropine sont tous deux efficaces et n'ont pas fait l'objet d'une comparaison directe. On ne connaît pas les doses de glycopyrrolate à utiliser chez les petits prématurés (46). L'atropine ne s'associe pas à des effets indésirables significatifs lorsqu'on l'administre une fois à la dose exacte. Il convient de souligner qu'il n'y a pas de dose minimale totale – une dose de 10 µg/kg à 20 µg/kg est à la fois efficace et sécuritaire.

#### L'analgésie

L'analgésique optimal pour l'intubation agirait très rapidement en épargnant la mécanique respiratoire, assurerait une action de courte durée mais une bonne sédation et aurait une cinétique fiable. Aucun des agents sur le marché ne correspond à ce profil. Le fentanyl, l'analgésique le plus utilisé, atténue la perturbation physiologique pendant l'intubation chez les adultes et les enfants plus âgés et possède un bon profil d'innocuité. Il n'existe aucun essai aléatoire comparant le fentanyl à d'autres agents utilisés comme prémédication en vue de l'intubation. Aux doses généralement administrées, la rigidité de la paroi de la cage thoracique est un phénomène rare. On peut supprimer

cet effet secondaire au moyen de naloxone ou par l'administration immédiate d'un myorelaxant à action rapide, ou peut-être le prévenir par la coadministration de ce relaxant. Le fentanyl peut réduire la pulsion respiratoire. Par conséquent, l'équipe doit être prête à maintenir l'ouverture des voies aériennes et la respiration du nourrisson dès l'administration du médicament.

D'après plusieurs études (1,4), la morphine est le médicament le plus utilisé en vue de l'intubation. Cependant, utilisée seule, elle n'améliore pas la stabilité physiologique pendant l'intubation. Ce phénomène s'explique peut-être parce qu'il faut au moins dix minutes pour obtenir une bonne analgésie après son administration IV, ce qui laisse croire que son choix comme analgésique avant l'intubation ne serait pas optimal. L'action très rapide et de courte durée du rémifentanyl est attrayante. Il faudrait faire des recherches plus approfondies sur son utilisation chez le nouveau-né. Le méthohexital et le thiopental n'ont fait l'objet d'études que sur des prématurés de plus gros poids et des nourrissons à terme, mais d'autres recherches s'imposent.

#### Les myorelaxants

Le myorelaxant optimal en vue de l'intubation aurait une action rapide et de courte durée et peu d'effets secondaires. La succinylcholine est la plus utilisée, mais dans de rares cas, elle entraîne des effets secondaires graves. De plus, elle accroît la tension artérielle et provoque simultanément une dépolarisation. On peut observer une hyperkaliémie, mais les élévations marquées sont peu courantes et s'observent généralement en association avec une lésion tissulaire importante (47). La succinylcholine peut déclencher une hyperthermie maligne, c'est-à-dire une affection autosomique dominante rare du muscle squelettique qui demeure asymptomatique à moins que des substances déclenchantes ne soient administrées. C'est pourquoi il ne faudrait pas administrer de succinylcholine aux nourrissons ayant une hyperkaliémie ou des antécédents familiaux d'hyperthermie maligne.

Parmi les agents non dépolarisants, le mivacurium s'approche le plus du profil idéal. Sa durée d'action de huit à 12 minutes est suffisante pour permettre de fixer la sonde après l'intubation et pour procéder à un court sevrage et à l'extubation si le nourrisson est intubé pour une courte intervention, telle que l'administration d'un surfactant. Cependant, le mivacurium n'est pas commercialisé en Amérique du Nord et les autres agents (p. ex., le cisatracurium) devraient faire l'objet d'études. Le rocuronium a été étudié et a l'avantage d'agir rapidement, mais pour la plupart des indications, la myorelaxation est trop longue (jusqu'à une heure) et ne conviendrait pas.

Si on décide d'intuber un nourrisson au moyen d'un opiacé puissant, mais sans myorelaxation, nous recommandons de préparer la bonne dose de myorelaxant, qui sera prête à utiliser en cas de rigidité de la paroi de la cage thoracique. Dans une telle situation, la succinylcholine, qui agit le plus rapidement, conviendrait.

#### D'AUTRES ASPECTS DE L'INTUBATION TRACHÉALE

L'intubation trachéale est une intervention stressante au potentiel dangereux qui exige une surveillance attentive, une excellente technique et toutes les mesures nécessaires pour en limiter les dangers, sans compter qu'il faut envisager une prémédication. Il faut procéder à la préoxygénation afin de réduire l'hypoxie, limiter la durée des tentatives à une période maximale raisonnable (telle que 30 secondes), assurer une observation et une surveillance attentives pendant l'intervention (notamment la saturométrie), de même que confirmer la bonne installation de la sonde au moyen de la détection du gaz carbonique en fin d'expiration. L'intervention doit être effectuée ou supervisée par des personnes possédant la formation et l'expérience pertinentes.

**TABEAU 1**  
**La prémédication en vue de l'intubation trachéale néonatale – études publiées**

Médicament	Avantages	Inconvénients	Type d'étude	Données probantes		
				n	Sujets	Observations
<b>Blocage vagal</b>						
Atropine	Dose nécessaire connue	Risque de complications du SNC en cas de surdose	EAC; atropine par rapport à l'absence de traitement (12)	30	Nouveau-nés à terme et prématurés	Prévention de la bradycardie par rapport à l'absence de traitement
Glycopyrrolate	Ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique	Dose incertaine chez le nourrisson très prématuré	EAC; administré aux deux groupes (16)	20	Nouveau-nés à terme et prématurés	Aucune bradycardie
<b>Analgesie ou anesthésie</b>						
Fentanyl	Opiacé puissant; données PC disponibles (43) Bon effet analgésique	Dose inconnue pour l'intubation du nouveau-né; rares occurrences de rigidité de la paroi de la cage thoracique (44), effet sédatif imprévisible (45)	Étude de cohorte (40) Utilisé dans les deux volets de nombreux petits EAC	253	Nouveau-nés à terme et prématurés	A démontré l'innocuité d'un protocole incluant du fentanyl et de la succinylcholine
Alfentanil	Opiacé puissant	Dose et cinétique inconnues	EAC; en association avec la succinylcholine par rapport à la mépéridine sans myorelaxant (20)	20	Nouveau-nés à terme et prématurés	Intubation plus rapide et réduction de la durée de l'hypoxie grâce à l'alfentanil et à la succinylcholine
Morphine	Opiacé; données PC disponibles Effet sédatif	Dose inconnue pour cette indication; l'action tardive en limite l'efficacité pour cette indication	EAC; morphine par rapport à l'absence de prémédication (21)	60	Nouveau-nés à terme et prématurés	Aucun effet sur la gravité de la perturbation physiologique pendant l'intubation
			EAC; en association avec la succinylcholine et l'atropine (17) par rapport à l'absence de médicament	20	Nouveau-nés à terme et prématurés	Intubation plus rapide (60 s au lieu de 590 s), moins de tentatives et moins de bradycardie
Mépéridine	Opiacé à l'effet sédatif	Cause des nausées chez les patients plus âgés	EAC; mépéridine par rapport à l'alfentanil et à la succinylcholine (16)	20	Nouveau-nés à terme et prématurés	Plus d'hypoxie que le groupe comparatif
Rémifentanil	Opiacé puissant Action rapide, clairance très rapide et courte durée d'action, fournit un bon niveau d'anesthésie	Peut causer une rigidité de la paroi de la cage thoracique; effets hémodynamiques incertains chez le nouveau-né; données PC limitées chez le nouveau-né	EAC; rémifentanil par rapport à la morphine (48)	20	Nouveau-nés prématurés	Meilleures conditions d'intubation avec le rémifentanil
			Étude de cohorte (49)	21	Nouveau-nés prématurés de 29 à 32 semaines d'âge gestationnel	Bonnes conditions d'intubation, extubation rapide
			EAC; rémifentanil par rapport au fentanyl associé à la succinylcholine (23)	30	Nouveau-nés à terme et prématurés	Conditions d'intubation et complications similaires, intubation plus longue et plus de rigidité de la paroi de la cage thoracique qu'avec le rémifentanil seul, non statistiquement significatif
Méthohexital	Analogue des barbituriques Action rapide, fournit un bon niveau de sédation	Inconnu de nombreux néonatalogistes, aucunes données PC	Étude de cohorte (27)	18	Nouveau-nés de >32 semaines d'âge gestationnel	Bonne sédation et bonnes conditions d'intubation
Propofol	Action très rapide, fournit un bon niveau d'anesthésie	Peut causer une hypotension, toxicité inconnue chez le nouveau-né, peu de données PC, mais clairance réduite chez le nouveau-né	Étude de cohorte (50)	100	Nouveau-nés et nourrissons de 2,1 kg à 9,2 kg sous anesthésie à l'halothane	Intubation rapide, excellentes conditions d'intubation
			EAC; propofol par rapport à la morphine, à la succinylcholine et à l'atropine (28)	63	Nouveau-nés à terme et prématurés	Intubation plus courte et moins d'hypoxie avec le propofol
Thiopental	Anesthésique à action rapide	Cause une hypotension chez les enfants plus âgés, clairance prolongée et d'une extrême variabilité	EAC (25); thiopental par rapport à l'absence de médicament	30	Nouveau-nés de >2 kg	Atténue la réponse hypertensive

*suite page suivante*

**TABLEAU 1 (SUITE)**  
**La prémédication en vue de l'intubation trachéale néonatale – études publiées**

Médicament	Avantages	Inconvénients	Type d'étude	Données probantes		
				n	Sujets	Observations
<b>Myorelaxation</b>						
Pancuronium	Agent non dépolarisant, peu d'effets secondaires	Durée prolongée	EAC; atropine seule par rapport à l'atropine associé au pancuronium et par rapport à l'absence de traitement (12)	30	Nouveau-nés à terme et prématurés	Plus petite augmentation de la pression intracrânienne et moins d'hypoxie pendant l'intubation
Succinylcholine	Action rapide, courte durée d'action	Agent dépolarisant, rares complications graves, hyperthermie maligne, hyperkaliémie, rhabdomyolyse	4 EAC (1 partiellement aléatoire seulement) (13,16-18)	81	Nouveau-nés à terme et prématurés	Réduit l'augmentation de la pression intracrânienne, la durée de l'intervention, le nombre de tentatives et le traumatisme
Mivacurium	Agent non dépolarisant, peu d'effets secondaires, courte durée d'action		Étude de cohorte de son utilisation associée au fentanyl et à l'atropine (51)	34	Nouveau-nés à terme et prématurés	Action rapide (1 à 3 min), courte durée d'action (5 à 15 min), conditions d'intubation très stables
			EAC; mivacurium par rapport à l'absence de mivacurium (tous les nourrissons ont reçu du fentanyl et de l'atropine) (19)	41	Nouveau-nés à terme et prématurés	Intubation beaucoup plus courte et moins d'hypoxémie avec le mivacurium
Rocuronium	Agent non dépolarisant à action rapide	Durée prolongée et variable (jusqu'à 1 heure)	EAC; rocuronium par rapport à l'absence de relaxant (tous les nourrissons ont reçu du fentanyl et de l'atropine) (48)	44	Nouveau-nés prématurés	Beaucoup plus susceptibles d'être intubés à la première tentative que les sujets témoins

*EAC essai aléatoire et contrôlé; PC pharmacocinétique; SNC système nerveux central*

## RECOMMANDATIONS

- Les intubations doivent être effectuées (ou supervisées) par du personnel formé connaissant les effets du processus d'intubation et des médicaments utilisés.
- Pendant l'intubation, il faudrait surveiller le nouveau-né attentivement. D'ordinaire, la saturométrie est la surveillance minimale exigée.
- Tous les nouveau-nés devraient recevoir une prémédication analgésique avant l'intubation trachéale, sauf en cas d'intubation d'urgence pendant la réanimation ou sauf dans des situations où l'instrumentation des voies aériennes risque d'être extrêmement difficile (catégorie de recommandation A).
- Il faudrait fortement envisager l'utilisation de vagolytiques. Une dose de 20 µg/kg d'atropine (il n'existe pas de dose minimale absolue) est efficace et sécuritaire si elle est administrée une fois. Une dose de 10 µg/kg pourrait suffire (catégorie de recommandation A).
- Il faudrait administrer un analgésique à action rapide. Pour l'instant, le meilleur choix demeure le fentanyl (catégorie de recommandation B).
- Il faudrait administrer le fentanyl aux nouveau-nés par lente perfusion IV (une minute semble convenir) et prévoir un myorelaxant lorsque du fentanyl est administré à un nourrisson non intubé. On peut aussi envisager l'utilisation systématique d'un myorelaxant après l'administration de fentanyl.
- Il faudrait envisager l'utilisation de myorelaxants à action rapide. Règle générale, ceux à courte durée d'action sont favorisés. Pour l'instant, une dose de 2 mg/kg de succinylcholine est considérée comme le meilleur choix (catégorie de recommandation A).
- Un protocole est proposé au tableau 2.

**TABLEAU 2**  
**Protocole suggéré pour administrer la prémédication**

Médicaments	Posologie suggérée
Atropine	20 µg/kg par voie intraveineuse
Fentanyl	de 3 µg/kg à 5 µg/kg par voie intraveineuse (perfusion lente)
Succinylcholine	2 mg/kg par voie intraveineuse

*Aucun de ces médicaments n'est utilisé dans une indication autorisée en néonatalogie*

- D'autres recherches s'imposent pour déterminer les médicaments les plus pertinents et la séquence à privilégier. Des agents plus récents, à action très rapide et de courte durée, devraient faire l'objet d'études. Il faudrait en évaluer les effets à long terme.

**REMERCIEMENTS :** Le comité de soins aigus, le comité de la pédiatrie communautaire et le comité de la pharmacologie et des substances dangereuses de la Société canadienne de pédiatrie ont révisé le présent document de principes.

## RÉFÉRENCES

1. Whyte S, Birrell G, Wyllie J. Premedication before intubation in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F38-41.
2. Vogel S, Gibbins S, Simmons B, Shah V. Premedication for endotracheal intubation (EI) in neonates: A Canadian perspective [Abstract]. *Pediatric Academic Societies and American Academy of Pediatrics Joint Meeting*. Boston, May 12 to 16, 2000.
3. Topulos GP, Lansing RW, Banzett RB. The experience of complete neuromuscular blockade in awake humans. *J Clin Anesth* 1993;5:369-74.
4. Sarkar S, Schumacher RE, Baumgart S, Donn SM. Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol* 2006;26:286-9.
5. American Academy of Pediatrics, comité d'étude du fœtus et du nouveau-né, section de la chirurgie et section de l'anesthésiologie et de la prise en charge de la douleur; Société canadienne de pédiatrie,

- comité d'étude du fœtus et du nouveau-né. La prévention et la prise en charge de la douleur chez le nouveau-né : Une mise à jour. *Paediatr Child Health* 2007;12:139-41.
6. Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998;73:1-9.
  7. 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;155:173-80.
  8. Shah V, Ohlsson A. The effectiveness of premedication for endotracheal intubation in mechanically ventilated neonates. A systematic review. *Clin Perinatol* 2002;29:535-54.
  9. Shribman AJ, Smith G, Achola KJ. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1987;59:295-9.
  10. Marshall TA, Deeder R, Pai S, Berkowitz GP, Austin TL. Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. *Crit Care Med* 1984;12:501-3.
  11. Friesen RH, Honda AT, Thieme RE. Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates during tracheal intubation. *Anesth Analg* 1987;66:874-8.
  12. Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: Physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr* 1984;105:303-9.
  13. Barrington KJ, Finer NN, Etches PC. Succinylcholine and atropine for premedication of the newborn infant before nasotracheal intubation: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1989;17:1293-6.
  14. Moorthy SS, Greenspan CD, Dierdorf SR, Hillier SC. Increased cerebral and decreased femoral artery blood flow velocities during direct laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg* 1994;78:1144-8.
  15. Hickey PR, Retzack SM. Acute right ventricular failure after pulmonary hypertensive responses to airway instrumentation: Effect of fentanyl dose. *Anesthesiology* 1993;78:372-6.
  16. Pokela ML, Koivisto M. Physiological changes, plasma beta-endorphin and cortisol responses to tracheal intubation in neonates. *Acta Paediatr* 1994;83:151-6.
  17. Oei J, Hari R, Butha T, Lui K. Facilitation of neonatal nasotracheal intubation with premedication: A randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2002;38:146-50.
  18. Cook-Sather SD, Tulloch HV, Cnaan A et coll. A comparison of awake versus paralyzed tracheal intubation for infants with pyloric stenosis. *Anesth Analg* 1998;86:945-51.
  19. Roberts KD, Leone TA, Edwards WH, Rich WD, Finer NN. Premedication for nonemergent neonatal intubations: A randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium. *Pediatrics* 2006;118:1583-91.
  20. Feltman DM, Weiss MG, Nicoski P, Sinacore J. Does premedication with rocuronium facilitate successful endotracheal intubation in premature infants [Abstract]. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*. Toronto, May 5 to 8, 2007.
  21. Lemyre B, Doucette J, Kalyn A, Gray S, Marrin ML. Morphine for elective endotracheal intubation in neonates: A randomized trial. *BMC Pediatr* 2004;4:20.
  22. Davis PJ, Galinkin J, McGowan FX et coll. A randomized multicenter study of remifentanyl compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles. *Anesth Analg* 2001;93:1380-6.
  23. Choong K, AlFaleh K, Doucette J et coll. Remifentanyl for endotracheal intubation in neonates: A randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F80-F84.
  24. Pokela ML, Olkkola KT, Koivisto M, Ryhänen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:342-9.
  25. Bhutada A, Sahn R, Rastogi S, Wung JT. Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F34-7.
  26. Bach V, Carl P, Ravlo O et coll. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia: III. Placental transfer and elimination in neonates. *Anesth Analg* 1989;68:238-42.
  27. Naulaers G, Deloef E, Vanhole C, Kola E, Devlieger H. Use of methohexital for elective intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F61-4.
  28. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119:e1248-55.
  29. Vardi A, Salem Y, Padeh S, Paret G, Barzilay Z. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical care. *Crit Care Med* 2002;30:1231-6.
  30. Simon L, Trifa M, Mokhtari M, Hamza J, Treluyer JM. Premedication for tracheal intubation: A prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 2004;32:565-8.
  31. Harte GJ, Gray PH, Lee TC, Steer PA, Charles BG. Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J Paediatr Child Health* 1997;33:335-8.
  32. Shekerdemian L, Bush A, Redington A. Cardiovascular effects of intravenous midazolam after open heart surgery. *Arch Dis Child* 1997;76:57-61.
  33. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin R, Desplanques L, Beaufile F. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 1994;344:646-50.
  34. van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS. Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther* 1992;19:191-5.
  35. McCarver-May DG, Kang J, Aouthmany M et coll. Comparison of chloral hydrate and midazolam for sedation of neonates for neuroimaging studies. *J Pediatr* 1996;128:573-6.
  36. Lee TC, Charles BG, Harte GJ, Gray PH, Steer PA, Flenady VJ. Population pharmacokinetic modeling in very premature infants receiving midazolam during mechanical ventilation: Midazolam neonatal pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1999;90:451-7.
  37. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Maherzi S, Beaufile F. Pharmacokinetics of midazolam during continuous infusion in critically ill neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:329-32.
  38. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N et coll. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: Results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:331-8.
  39. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002052.
  40. Ziegler JW, Todres ID. Intubation of newborns. *Am J Dis Child* 1992;146:147-9.
  41. Barrington KJ, Byrne PJ. Premedication for neonatal intubation. *Am J Perinatol* 1998;15:213-6.
  42. Milesi C, Pidoux O, Sabatier E, Badr M, Cambonie G, Picaud JC. Nitrous oxide analgesia for intubating preterm neonates: A pilot study. *Acta Paediatr* 2006;95:1104-8.
  43. Hassid S, Nicaise C, Michel F et coll. Randomized controlled trial of sevoflurane for intubation in neonates. *Pediatric Anesth* 2007;17:1053-8.
  44. Scheller JG, Schulman SR. Fiber-optic bronchoscopic guidance for intubating a neonate with Pierre-Robin syndrome. *J Clin Anesth* 1991;3:45-7.
  45. Paterson SJ, Byrne PJ, Molesky MG, Seal RF, Finucane BT. Neonatal resuscitation using the laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 1994;80:1248-53.
  46. Rautakorpi P, Manner T, Kanto J. A survey of current usage of anticholinergic drugs in paediatric anaesthesia in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:1057-9.
  47. Motoyama EK, Davis PJ. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, 7e éd. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2006.
  48. Pereira e Silva Y, Gomez RS, de Oliveira Marcato J, Maximo TA, Barbosa RF, Simões e Silva AC. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F293-4.
  49. Welzing L, Kribs A, Huenseler C, Eifinger F, Mehler K, Roth B. Remifentanyl for INSURE in preterm infants: A pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Paediatr* 2009;98:1416-20.
  50. Schippel P, Wild L, Burkhardt U, Olthoff D. [Propofol for intubation of infants after halothane induction.] *Anaesthesist* 1999;48:317-24.
  51. Dempsey EM, Al Hazzani F, Faucher D, Barrington KJ. Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F279-82.

**COMITÉ D'ÉTUDE DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ**

**Membres :** Docteurs Robert I Hilliard (représentant du conseil), The Hospital for Sick Children, Toronto (Ontario); Ann L Jefferies (présidente), Mount Sinai Hospital, Toronto (Ontario); Abraham Peliowski-Davidovich, Royal Alexandra Hospital, Edmonton (Alberta); S Todd Sorokan, New Westminster (Colombie-Britannique); Hilary EA Whyte, The Hospital for Sick Children, Toronto (Ontario); Robin K Whyte, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse)

**Représentants :** Docteur Michael S Dunn, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto (Ontario) (Société canadienne de pédiatrie, section de la médecine néonatale et périnatale); madame Sandra Dunn, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) (Partenariat des programmes périnataux du Canada); docteurs Andrée Gagnon, Blainville (Québec) (Collège des médecins de famille du Canada); Robert Gagnon, Hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec) (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada); Catherine M McCourt, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario) (Santé Canada); madame Patricia A O'Flaherty, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) (Association canadienne des infirmières et infirmiers en néonatalogie); docteure Lu-Ann Papile, Texas Children's Hospital, Houston (Texas) (American Academy of Pediatrics, comité d'étude du fœtus et du nouveau-né)

**Conseillers :** Docteurs Keith James Barrington, CHU Sainte Justine, Montréal (Québec); Haresh M Kirpalani, McMaster Children's Hospital, Hamilton (Ontario)

**Auteur principal :** Docteur Keith James Barrington, Montréal (Québec)

---

Les recommandations contenues dans le présent document ne sont pas indicatrices d'un seul mode de traitement ou d'intervention. Des variations peuvent convenir, compte tenu de la situation. Tous les documents de principes et les articles de la Société canadienne de pédiatrie sont régulièrement évalués, révisés ou supprimés, au besoin. Consultez la zone « Documents de principes » du site Web de la SCP ([www.cps.ca/Francais/publications/Enonces.htm](http://www.cps.ca/Francais/publications/Enonces.htm)) pour en obtenir la version la plus à jour.



## Prescribing Summary



## Patient Selection Criteria

### INDICATIONS AND CLINICAL USE

Menactra® is indicated for active immunization for the prevention of invasive meningococcal disease caused by *N. meningitidis* serogroups A, C, Y and W-135 in persons 2 to 55 years of age. Menactra® is not indicated for the prevention of invasive meningococcal disease caused by serogroup B. Menactra® is not to be used for treatment of meningococcal infections.

### CONTRAINDICATIONS

Postponement of vaccination should be considered in case of febrile or acute illness to avoid superimposing adverse effects from the vaccine on the underlying illness or mistakenly identifying a manifestation of the underlying illness as a complication of vaccine use. Known systemic hypersensitivity to any component of Menactra® or its container, or a life-threatening reaction after previous administration of a vaccine containing similar components, is a contraindication to vaccine administration.

Known history of Guillain-Barré syndrome (GBS) is a contraindication to vaccine administration.



## Safety Information

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### General

As with all products, Epinephrine Hydrochloride Solution (1:1,000) and other appropriate agents should be available for immediate use in case an anaphylactic or acute hypersensitivity reaction occurs.

As vial stoppers contain latex (natural rubber), caution should be exercised when the vaccine is administered to subjects with known hypersensitivity to latex. The syringe presentation of this vaccine contains no latex.

Menactra® can only protect against *N. meningitidis* A, C, Y and W-135 serogroups and will not protect against any other microorganisms. Menactra® vaccination is not indicated for immunization against diphtheria.

As with any vaccine, immunization with Menactra® may not protect 100% of susceptible individuals.

#### Immunodeficiency

No data are available on the use of Menactra® in immunodeficient subjects. If the vaccine is used in persons undergoing immunosuppressive therapy the expected immune response may not be obtained. If possible, consideration should be given to delaying vaccination until after the completion of any immunosuppressive treatment.

Individuals with functional or anatomical asplenia may produce an immune response to Menactra®, however, the degree of protection that would be afforded is unknown. GBS has been very rarely reported in temporal relationship following administration of Menactra®. Based on an evaluation of post-marketing adverse events, a slight increase in the number of GBS reports was observed following administration of Menactra®. However, because of the inherent limitations of spontaneous safety reporting, this is not confirmatory of an increased risk and these findings should be viewed with caution.

#### Splenectomy

If possible, this and other indicated vaccines should be given 10 to 14 days before splenectomy.

#### Pregnancy

Animal reproduction studies have not demonstrated a risk with respect to effects on pregnancy and embryofetal development, parturition and postnatal development. However, since there are no data on the use of this vaccine in pregnant women, Menactra® should be given to a pregnant woman only if clearly needed, such as during an outbreak or prior to necessary travel to an endemic area, and only following an assessment of the risks and benefits.

#### Nursing Women

It is not known whether the active substances included in the vaccine are excreted in human milk, but antibodies to the polysaccharides have been found to be transferred to the suckling offspring of mice.

Animal studies conducted in mice have not shown any harmful effect on offspring postnatal development caused by maternal antibodies induced by the vaccine. However, the effect on breast-fed infants of the administration of Menactra® to their mothers has not been studied. The risks and benefits of vaccination should be assessed before making the decision to immunize a nursing woman.

#### Duration of Protection

The duration of protection against invasive meningococcal disease remains unknown.

### ADVERSE REACTIONS

The safety profile of Menactra® was evaluated in 9 clinical trials involving 10,100 vaccinees 2 to 55 years of age. It was well tolerated in all age groups.

Pain at the injection site was the most common adverse reaction in children, adolescents and adults (48.1%, 64.0% and 52.2%, respectively). The majority of injection site and systemic reactions were reported as being mild in intensity.

#### Children 2 to 10 Years Old

The most commonly reported adverse reactions in children were injection site pain, redness, induration and swelling (48.1%, 29.5%, 22.1% and 20.5%, respectively), irritability (35.2%), drowsiness (26.0%), anorexia (22.7%), diarrhea (15.9%) and fever (11.4%). In a clinical trial conducted in the UK in children 2 to 4 years old, previously immunized with a monovalent meningococcal C conjugate vaccine, Menactra® was shown to be well tolerated and had a safety profile comparable to another polysaccharide protein conjugated vaccine [Hib (PRP/T)] used as a control.

#### Adolescents and Adults 11 to 55 Years Old

The most commonly reported solicited adverse reactions in adolescents and adults were injection site pain (64.0% and 52.2%), headache (37.1% and 40.7%) and fatigue (29.9% and 34.0%).

#### Post-Marketing Experience

Based on spontaneous reporting, the following additional adverse events have been reported during the commercial use of Menactra®: Guillain-Barré syndrome, vasovagal syncope, facial palsy, transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis, thrombocytopenia, anaphylactic/anaphylactoid reaction, wheezing, difficulty breathing, upper airway swelling, urticaria, erythema, pruritus, hypotension and myalgia. However, because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably calculate their frequencies.

Physicians, nurses and pharmacists should report any adverse occurrences temporally associated with the administration of the product in accordance with local requirements and to the Global Pharmacovigilance Department, Sanofi Pasteur Limited, 1755 Steeles Avenue West, Toronto, ON M2R 3T4, Canada. 1-888-621-1146 (phone) or 416-667-2435 (fax).



## Administration

Menactra® should be administered as a single injection of 1 dose (0.5 mL) by intramuscular route. The preferred site is into the deltoid muscle. The need for, or timing of, the administration of a booster has not yet been determined.

Give the patient a permanent personal immunization record. In addition, it is essential that the physician or nurse record the immunization history in the permanent medical record of each patient. This permanent office record should contain the name of the vaccine, date given, dose, manufacturer and lot number.

### CONCOMITANT VACCINE ADMINISTRATION

The concomitant use of Menactra® has been evaluated in two clinical trials: one with tetanus and reduced-dose diphtheria vaccine (Td) in 507 adolescents aged 11 to 17 years; and another, with Typhim Vi® (*Salmonella typhi* Vi Capsular Polysaccharide Vaccine) involving 945 participants, ages 18 to 55 years. Concomitant administration revealed no apparent increase in reported adverse events. The anti-diphtheria response was much higher after concomitant administration of Td with Menactra® compared to the administration of Td followed by Menactra® 28 days later. The proportion of participants with a 4-fold rise or more in serum bactericidal antibody titre was also higher in subjects who received Menactra® and Td concomitantly, than those who were given Td first and Menactra® 28 days later. The immune response to the two vaccines was comparable when Menactra® and Typhim Vi® were given concurrently or separately, 28 days apart. Vaccines administered simultaneously should be given using separate syringes at separate sites. Menactra® should not be mixed in the same syringe with other parenterals.

### SUPPLEMENTAL PRODUCT INFORMATION

#### STORAGE AND STABILITY

Store at 2° to 8°C (35° to 46°F). DO NOT FREEZE. Discard product if exposed to freezing.

Do not use after the expiration date on the label.

#### DOSAGE FORMS

1 x 1 Dose Vial

5 x 1 Dose Vial

#### COMPOSITION

4 µg each of meningococcal A, C, Y and W-135 polysaccharides conjugated to a total of approximately 48 µg of a diphtheria toxoid protein carrier

Sodium Chloride 4.25 mg

Sodium Phosphate, Dibasic, Anhydrous QS phosphate 10 mM

Sodium Phosphate, Monobasic QS phosphate 10 mM

Water for Injection QS 0.5 mL

Menactra® is preservative-free. No adjuvant is added.

Vaccine Information Service:

1-888-621-1146 or 416-667-2779.

Full product monograph available at [www.sanofipasteur.ca](http://www.sanofipasteur.ca) or upon request.

Product information as of September 2008.

Manufactured by:  
Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA, 18370 USA

Distributed by:  
Sanofi Pasteur Limited Toronto, Ontario, Canada

sanofi pasteur  
1755 Steeles Avenue West, Toronto, Ontario M2R 3T4

**sanofi pasteur**

The vaccines division of sanofi-aventis Group



DN 02279924