



Anesthesia and neurodevelopment after 20 years: where are we now and where to next?

Katherine M. Bailey, MD, FRCPC · Simon D. Whyte, MBBS, FRCA, FRCPC

Received: 27 July 2022 / Revised: 27 July 2022 / Accepted: 1 August 2022 / Published online: 19 December 2022
© Canadian Anesthesiologists' Society 2022

Since an initial publication in 2003 that described widespread neurodegeneration and persistent learning deficits in neonatal rats with early exposure to isoflurane,¹ the anesthesia community has seen an explosion of nonclinical and clinical studies trying to quantify the effects of anesthetic exposure on neurodevelopment in human infants, including preterm neonates. The results have been conflicting and many confounders have been identified, including degree of prematurity, presence of comorbidities such as intraventricular hemorrhage (IVH) and congenital heart disease, indication for surgical procedure, exposure to multiple anesthetics/sedatives, duration of exposure, and degree of hemodynamic and physiologic stability (both perioperatively and in the neonatal intensive care [NICU]). In 2016, the United States Food and Drug Administration (FDA) issued a black box warning on the administration of several anesthetic and sedative medications to pregnant women and children less than three years of age, including volatile anesthetics, propofol, ketamine, benzodiazepines, pentobarbital, and etomidate. Opioids were notably excluded from this warning. Health Canada issued a similar warning in December 2017.

Published in 2019, the GAS study,² a randomized, controlled, multicentre international trial conducted between 2007 and 2013, showed that slightly less than one hour of general anesthesia in early infancy did not alter neurodevelopmental outcome at five years of age compared with awake-regional anesthesia in a predominantly male study population. The study design was unable to address whether a single longer anesthetic exposure, repeated exposures to anesthetics/sedatives, or infants with significant comorbidities would experience a higher risk of neurodevelopmental deficits. This is an important consideration, as premature neonates have a higher risk of having both multiple comorbidities and the need for multiple procedures. The GAS study² supports the findings of the Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment (PANDA)³ and Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK)⁴ studies that a short exposure to general anesthesia at a young age does not result in detectable alterations in global neurodevelopmental outcome.⁵ A recent meta-analysis⁶ of the GAS, PANDA, and MASK studies confirmed that children exposed to general anesthetics displayed no differences in global intelligence on full-scale intelligence quotient (FSIQ) testing. Nevertheless, it did detect small behavioral score differences. In particular, a single general anesthetic exposure was associated with statistically significant increases in parental reports of behavioral problems. This finding is consistent with the original primate studies that showed deficits in behavioral function, without differences in cognitive function, after anesthetic exposure.⁷ Subsequently, Ing *et al.* studied the effects of exposure on specific cognitive subsets, such as behaviour⁸ and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD),⁹ and showed evidence of increased externalizing behaviour problems as well as an increased need for medications to treat ADHD.

K. M. Bailey, MD, FRCPC (✉)
Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics,
The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada
e-mail: kbailey@cw.bc.ca

Department of Pediatric Anesthesia, BC Children's Hospital,
4480 Oak Street Rm. T3-246, Vancouver, BC V6H 3V4, Canada

S. D. Whyte, MBBS, FRCA, FRCPC
Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics,
The University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

In this issue of the *Journal*, Moser *et al.*¹⁰ report on the impact of sedation and anesthesia on cognitive outcomes in very preterm infants. In their single-centre retrospective study, from 2006 to 2012, the authors describe the outcomes at three years of age on FSIQ testing, using the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence tests (WPPSI-III/IV), of 731 infants born at less than 29 weeks gestational age who were exposed to anesthetics included in the FDA black box warning. Their study showed a very weak association between volatile anesthetic exposure and lowered FSIQ score, and they assert that it cannot be explained solely by the presence of confounding variables. The authors highlight that, to overturn their findings, the strength of any unobserved confounder would need to be almost double that of the impact of severe IVH on FSIQ, which is 5%. At the same time, using their full regression model, the study was only able to account for 11–17% of the variability in FSIQ; more than 80% of the variability was unexplained. The authors noted that opioids were not significantly associated with changes in FSIQ. What makes Moser's study a unique contribution to the literature is the exclusive focus on extremely premature infants born at < 29 weeks/< 1,000 g. How do we interpret these latest findings within the greater body of literature?

Confounding is a major problem in the study of the effect of anesthesia on neurodevelopment, and it is methodologically challenging to mitigate. Ideally, one would perform a prospective randomized controlled trial since it compensates for both known and unknown confounding variables. Failing that, one must employ sophisticated statistical analysis in an attempt to adjust for known and measured confounding variables (keeping in mind that residual confounding is highly likely in virtually all observational studies). Moser *et al.*¹⁰ are to be commended for the rigor with which they have done the latter. Nevertheless, there are a couple of notes of caution to sound. There is a significant degree (40%) of “missingness” for FSIQ, which was managed with multiple imputation using chained equations (MICE). Moreover, there was inversion of statistical significance for the effect of FDA-warning drugs and inhaled agents between the imputed and nonimputed data sets. This lack of congruency makes one wonder about the impact of MICE on the results. Overall, *P* values are close to 0.05, with 95% confidence intervals touching zero.

The fundamental dilemma remains for pediatric anesthesiologists and neonatologists—surgeries and sedation in the NICU aren't usually avoidable, so what are we supposed to do? Many pediatric anesthesiologists are reassured somewhat by the prospective studies summarized above; the large epidemiological cohort studies by Graham¹¹ and O'Leary¹² show that the impact on neurodevelopment of anesthetic drug exposure, if any,

is dwarfed by the socioeconomic environment in which a child is raised and by neuroplasticity and neuroadaptation. Pediatric anesthesiologists are starting to shift their attention from focusing mainly on direct pharmacologic neurotoxicity, which they cannot really avoid and the effect of which is likely negligible, to instead focusing on minimizing perioperative disruption of physiologic homeostasis.

SmartTots^A is a private–public partnership between the International Anesthesia Research Society and the FDA. SmartTots supports research investigating the potential direct neurotoxic effects of existing anesthetic medications and their impact on the developing brain. In contrast, the Safetots initiative^B was established to emphasize the role of the conduct of anesthesia in preventing harm in the perioperative period and to promote safe and high-quality clinical care. The Safetots initiative prioritizes the quality of anesthesia management, and the effect of other well-known risk factors of perioperative care, and believes they have a far greater impact on outcomes following anesthesia and surgery. The findings of the Neonate Children Study of Anaesthesia Practice in Europe (NECTARINE) working group of the European Society of Anaesthesiology form the basis of the Safetots initiative. The NECTARINE group looked to identify thresholds of predetermined physiologic variables that triggered a medical intervention in over 5,600 infants less than 60 weeks' postmenstrual age, and the relationship between critical events, morbidity, and mortality. The outcome of the NECTARINE¹³ study suggested that tight hemodynamic and physiologic control may be more important than specific anesthetic drug exposure. For practicing pediatric anesthesiologists, the package of perioperative care likely needs to embody the considerations of both. Minimizing FDA-labeled drug exposure where feasible, a greater utilization of ultrasound-guided regional anesthetic techniques, and perhaps the use of novel drugs such as dexmedetomidine (see below) are practical, implementable recognitions of the SmartTots concerns. Simultaneously and intuitively, maintaining tight physiologic homeostasis that avoids critical events should have a positive effect on morbidity and mortality outcomes.

Where next to find answers and inform best care? A recent review article by Keunen *et al.*¹⁴ highlights the paucity of studies looking at high-quality baseline preoperative neuroimaging in neonates and underlines that the research focus over the last 20 years has been specifically looking at direct anesthetic drug toxicity. They

^A *SmartTots*. Available from URL: <https://smarttots.org> (accessed September 2022).

^B *Safetots*. Available from URL: <https://www.safetots.org> (accessed September 2022).

suggest that future areas of research should be focused on the observed patterns of neonatal white matter injury, stroke, and IVH, and the interaction of 1) inflammation, 2) disrupted cerebral perfusion/vascular immaturity, and 3) direct anesthetic neurotoxicity as a cause of potential poor developmental outcome after “prolonged” anesthesia (i.e., greater than one hour). The possibility that this might be a fruitful line of enquiry had already been raised by one of the few existing studies to undertake pre- and postanesthetic imaging. Andropoulos *et al.*¹⁵ reported that neonates who underwent complex cardiac surgery showed an association between volatile anesthetic exposure, neurologic changes on magnetic resonance imaging, ICU length of stay, and lower neurodevelopmental outcome scores at 12 months of age.

The ability to define normal physiologic variables in neonates under general anesthesia remains a challenge.¹⁶ Additionally, systemic oxygen saturation does not always reflect cerebral oxygenation or cerebral oxygen utilization. The assessment of neonatal brain oxygenation and perfusion using near-infrared spectroscopy (NIRS) in the neonatal intensive care unit¹⁷ and during neonatal cardiac surgery has become commonplace. In both settings, lower NIRS values are correlated with poorer neurodevelopmental outcomes. Implementing routine use of NIRS during noncardiac neonatal surgery to guide cerebral oxygenation and perfusion may allow for a further optimization of physiologic parameters and neurologic outcomes, although high-quality evidence that intervention to improve NIRS values affects neurodevelopmental outcomes remains elusive.

Investigations currently underway, such as the Dexmedetomidine Use in Infants Undergoing Cooling Due to Neonatal Encephalopathy trial,¹⁸ are seeking to evaluate the potential neuroprotective effects in infants of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine, which have been suggested in adult brain trauma patients and preclinical studies. The T-REX¹⁹ pilot study has shown the efficacy of using regional anesthesia/dexmedetomidine/remifentanyl to create adequate operating conditions for amenable procedures such as inguinal hernia repair—a common procedure in ex-premature infants.

As clinical research in the area of anesthetic-induced neurotoxicity advances over time, the immediate intraoperative care of fragile neonatal and infant patients also evolves, and with it their long-term developmental outcomes. Current directions examining the interplay of cerebral inflammation, cerebral perfusion, and both the potentially neurotoxic and neuroprotective effects of anesthetic agents and sedatives, along with advances in intraoperative monitoring, are exploring the ways in which we can advance the care of our youngest pediatric patients. Moser *et al.*'s¹⁰ study reminds us that we must continue to

explore all avenues to apply *primum non nocere* to the very best of our individual and collective abilities.

Anesthésie et neurodéveloppement, 20 ans après : regard actuel et perspectives d'avenir

Depuis une publication initiale en 2003 qui décrivait la neurodégénérescence généralisée et les déficits d'apprentissage persistants chez les rats néonataux exposés tôt à l'isoflurane,¹ la communauté anesthésique a vu une explosion d'études non cliniques et cliniques visant à quantifier les effets de l'exposition aux anesthésiques sur le développement neurologique des nourrissons, y compris chez les nouveau-nés prématurés. Les résultats de ces études ont été contradictoires et de nombreux facteurs de confusion ont été identifiés, notamment le degré de prématurité, la présence de comorbidités telles que l'hémorragie intraventriculaire (HIV) et la cardiopathie congénitale, une indication d'intervention chirurgicale, l'exposition à plusieurs anesthésiques / agents sédatifs, la durée de l'exposition et le degré de stabilité hémodynamique et physiologique (à la fois en période périopératoire et à l'unité de soins intensifs néonataux [USIN]). En 2016, la FDA (*Food and Drug Administration*) des États-Unis a émis une mise en garde (*black box warning*) concernant l'administration de plusieurs médicaments anesthésiques et sédatifs aux femmes enceintes et aux enfants de moins de trois ans, y compris les anesthésiques volatils, le propofol, la kétamine, les benzodiazépines, le pentobarbital et l'étomidate. Les opioïdes brillaient par leur absence de cet avertissement. En décembre 2017, Santé Canada a émis un avertissement similaire.

Publiée en 2019, l'étude GAS,² un essai clinique international randomisé, contrôlé et multicentrique réalisé entre 2007 et 2013, a montré qu'un peu moins d'une heure d'anesthésie générale au début de la petite enfance ne modifiait pas les devenir neurodéveloppementaux à l'âge de cinq ans par rapport à une anesthésie régionale éveillée dans une population à prédominance masculine. Le plan d'étude n'a pas été en mesure d'examiner si une seule exposition prolongée à des agents anesthésiques, des expositions répétées à des agents anesthésiques / sédatifs ou des nourrissons présentant des comorbidités significatives présenteraient un risque plus élevé de déficits neurodéveloppementaux. Il s'agit d'une considération importante, car les nouveau-nés prématurés ont un risque plus élevé à la fois de présenter des

comorbidités multiples et d'avoir besoin d'interventions multiples. L'étude GAS² abonde dans le sens des conclusions des études PANDA (*Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment*)³ et MASK (*Mayo Anesthesia Safety in Kids*),⁴ selon lesquelles une brève exposition à une anesthésie générale à un jeune âge n'entraîne pas d'altérations détectables dans les devenir neurodéveloppementaux globaux.⁵ Une méta-analyse récente⁶ des études GAS, PANDA et MASK a confirmé que les enfants exposés à des anesthésiques généraux ne présentaient aucune différence en matière d'intelligence globale lors des tests de quotient intellectuel à grande échelle (FSIQ). Néanmoins, de petites différences dans les scores comportementaux ont été détectées. Plus particulièrement, une exposition unique à une anesthésie générale était associée à une augmentation statistiquement significative des problèmes de comportement tels que rapportés par les parents. Cette observation s'aligne avec les études originales sur les primates, qui ont montré des déficits de la fonction comportementale, sans différences dans la fonction cognitive, après une exposition à l'anesthésie.⁷ Par la suite, Ing *et coll.* ont étudié les effets de l'exposition sur des sous-ensembles cognitifs spécifiques, tels que le comportement⁸ et les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH),⁹ et ont observé une augmentation de l'externalisation des problèmes de comportement ainsi que d'un besoin accru de médicaments pour traiter le TDAH.

Dans ce numéro du *Journal*, Moser *et coll.*¹⁰ rendent compte de l'impact de la sédation et de l'anesthésie sur le devenir cognitif des nouveau-nés très prématurés. Dans leur étude rétrospective monocentrique, menée de 2006 à 2012, les auteurs décrivent les issues cliniques à l'âge de trois ans sur le test FSIQ, en utilisant les tests WPPSI-III / IV (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*), de 731 nourrissons nés à moins de 29 semaines d'âge gestationnel et exposés à des anesthésiques cités dans la mise en garde de la FDA. Leur étude a montré une association très faible entre l'exposition aux anesthésiques volatils et un score plus faible au FSIQ; les auteurs affirment que cela ne peut s'expliquer uniquement par la présence de variables confondantes. Les auteurs soulignent que, pour renverser leurs conclusions, la force de tout facteur de confusion non observé devrait être presque deux fois plus élevée que celle de l'impact d'une HIV grave, qui est de 5 %, sur le FSIQ. Toutefois, en utilisant leur modèle de régression entier, l'étude n'a pu rendre compte que de 11 à 17 % de la variabilité au FSIQ et plus de 80 % de la variabilité demeurait inexplicée. Les auteurs ont en outre noté que les opioïdes n'étaient pas significativement associés à des changements au FSIQ. Ce qui rend l'étude de Moser unique dans la littérature, c'est l'accent mis sur les nourrissons extrêmement prématurés

nés à < 29 semaines/< 1000 g. Comment interpréter ces dernières découvertes au sein du corpus plus vaste des données probantes ?

Les facteurs confondants représentent un problème majeur dans l'étude de l'effet de l'anesthésie sur le développement neurologique et ils sont difficiles à atténuer d'un point de vue méthodologique. Dans l'idéal, il faudrait réaliser une étude randomisée contrôlée prospective, car un tel modèle permet de compenser pour les variables confondantes tant connues qu'inconnues. À défaut, il convient d'utiliser une analyse statistique sophistiquée pour tenter de tenir compte des variables confondantes connues et mesurées (tout en gardant à l'esprit que la confusion résiduelle est très probable dans la quasi-totalité des études observationnelles). Moser *et coll.*¹⁰ méritent d'être félicités pour la rigueur avec laquelle ils ont fait le tout. Néanmoins, il convient de demeurer prudents à quelques égards. Il y a une proportion importante (40 %) de « données manquantes » pour le FSIQ, qui a été gérée avec une imputation multiple à l'aide d'équations en chaîne (méthode MICE). De plus, on a observé une inversion de la signification statistique de l'effet des médicaments faisant l'objet d'une mise en garde de la FDA et des agents volatils entre les données imputées et non imputées. Ce manque de congruence fait que l'on s'interroge sur l'impact de la méthode MICE sur les résultats. Globalement, les valeurs *P* sont proches de 0,05, avec des intervalles de confiance à 95 % atteignant zéro.

Le dilemme fondamental demeure donc pour les anesthésiologistes pédiatriques et les spécialistes des soins néonataux : les chirurgies et la sédation à l'USIN ne sont généralement pas évitables, alors que sommes-nous supposés faire? De nombreux anesthésiologistes pédiatriques sont quelque peu rassurés par les études prospectives résumées ci-dessus; les grandes études de cohorte épidémiologiques de Graham¹¹ et O'Leary¹² montrant que l'impact de l'exposition aux médicaments anesthésiques sur le neurodéveloppement, le cas échéant, est amoindri par l'environnement socio-économique dans lequel un enfant est élevé, ainsi que par la neuroplasticité et la neuroadaptation. Les anesthésiologistes pédiatriques commencent à détourner leur attention principale de la neurotoxicité pharmacologique directe, qu'ils ne peuvent pas vraiment éviter et dont l'effet est probablement négligeable, pour se concentrer plutôt sur la minimisation de la perturbation périopératoire de l'homéostasie physiologique.

SmartTots^A est un partenariat public-privé entre l'IARS (*International Anesthesia Research Society*) et la FDA. SmartTots soutient la recherche sur les effets

^A SmartTots. Disponible à partir de l'URL : <https://smarttots.org> (consulté en septembre 2022).

neurotoxiques directs potentiels des médicaments anesthésiques existants et leur impact sur le cerveau en développement. L'initiative Safetots^B, quant à elle, a été créée pour mettre l'accent sur le rôle de la conduite de l'anesthésie dans la prévention des effets délétères pendant la période périopératoire et pour promouvoir des soins cliniques sécuritaires et de haute qualité. L'initiative Safetots accorde la priorité à la qualité de la prise en charge anesthésique et à l'effet d'autres facteurs de risque bien connus des soins périopératoires, et estime que ces facteurs ont un impact beaucoup plus important sur les devenir après l'anesthésie et la chirurgie. Les résultats du groupe de travail de l'étude NECTARINE (*Neonate Children Study of Anaesthesia Practice in Europe*) de la Société européenne d'anesthésiologie constituent la base de l'initiative Safetots. Le groupe NECTARINE a cherché à identifier les seuils de variables physiologiques prédéterminées ayant déclenché une intervention médicale chez plus de 5600 nourrissons de moins de 60 semaines d'âge post-ménstruel, ainsi que la relation entre les événements critiques, la morbidité et la mortalité. Les constatations de l'étude NECTARINE¹³ laissent penser qu'un contrôle hémodynamique et physiologique serré pourrait jouer un rôle plus important que l'exposition à des médicaments anesthésiques spécifiques. Pour les anesthésiologistes pédiatriques en exercice, l'ensemble des soins périopératoires doit probablement tenir compte de ces deux considérations. Parmi les gestes pratiques et réalisables qu'il est possible de poser pour tenir compte des préoccupations soulevées par le partenariat SmartTots, citons la minimisation de l'exposition aux médicaments cités dans la mise en garde de la FDA lorsque cela est possible, une plus grande utilisation des techniques d'anesthésie régionale échoguidées, et peut-être de nouveaux médicaments tels que la dexmédétomidine (voir ci-dessous). Dans le même temps, et de manière intuitive, le maintien d'une homéostasie physiologique serrée qui évite les événements critiques devrait avoir un effet positif sur les devenir de morbidité et de mortalité.

Où trouver des réponses pour informer les meilleurs soins qui soient? Un article de synthèse récent de Keunen *et coll.*¹⁴ met en lumière le manque d'études portant sur la neuroimagerie préopératoire de base de haute qualité chez les nouveau-nés, et souligne que la recherche au cours des vingt dernières années s'est concentrée spécifiquement sur la toxicité directe des médicaments anesthésiques. Les auteurs suggèrent que les domaines de recherche futurs devraient se concentrer sur les modèles observés de lésions au niveau de la substance blanche, d'accident vasculaire cérébral et de HIV néonataux, et sur l'interaction de 1)

l'inflammation, 2) la perfusion cérébrale perturbée / l'imaturité vasculaire, et 3) la neurotoxicité anesthésique directe comme cause de devenir développementaux potentiellement néfastes après une anesthésie « prolongée » (c.-à-d. plus d'une heure). La possibilité qu'il s'agisse d'un domaine de recherche fructueux avait déjà été soulevée par l'une des rares études existantes à entreprendre une imagerie pré- et postanesthésique. Andropoulos *et coll.*¹⁵ ont signalé que les nouveau-nés qui ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque complexe ont montré une association entre l'exposition à des anesthésiques volatils, des changements neurologiques sur l'imagerie par résonance magnétique, la durée du séjour à l'USI et des scores de devenir neurodéveloppemental plus faibles à l'âge de 12 mois.

La capacité à définir des variables physiologiques normales chez les nouveau-nés sous anesthésie générale reste un défi.¹⁶ De plus, la saturation systémique en oxygène ne reflète pas toujours l'oxygénation cérébrale ou l'utilisation de l'oxygène cérébral. L'évaluation de l'oxygénation et de la perfusion cérébrales néonatales à l'aide de la spectroscopie proche de l'infrarouge (NIRS - *near infrared spectroscopy*) à l'unité de soins intensifs néonataux¹⁷ et pendant la chirurgie cardiaque néonatale est devenu monnaie courante. Dans les deux contextes, des valeurs NIRS plus faibles sont corrélées à de moins bons devenir neurodéveloppementaux. La mise en œuvre d'une utilisation systématique du NIRS pendant la chirurgie néonatale non cardiaque pour guider l'oxygénation et la perfusion cérébrales pourrait permettre d'optimiser encore plus les paramètres physiologiques et les devenir neurologiques et ce, bien que des données probantes de haute qualité confirmant qu'une intervention visant à améliorer les valeurs de NIRS affecte le devenir neurodéveloppemental restent difficiles à obtenir.

Les études actuellement en cours, telles que l'étude sur l'utilisation de la dexmédétomidine chez les nourrissons subissant une hypothermie thérapeutique dans un contexte d'encéphalopathie néonatale (*Dexmedetomidine Use in Infants Undergoing Cooling Due to Neonatal Encephalopathy*),¹⁸ cherchent à évaluer les effets neuroprotecteurs potentiels chez les nourrissons de la dexmédétomidine, un agoniste des récepteurs adrénergiques α_2 , qui a été suggérée chez des patients adultes souffrant de traumatismes cérébraux et dans des études précliniques. L'étude pilote T-REX¹⁹ a montré l'efficacité de l'utilisation d'une combinaison d'anesthésie régionale/dexmédétomidine/rémifentanyl pour créer des conditions d'opération adéquates pour des interventions faciles telles que la réparation d'hernie inguinale – une intervention courante chez les ex-prématurés.

Au fur et à mesure que la recherche clinique dans le domaine de la neurotoxicité induite par l'anesthésie évolue,

^B Safetots. Disponible à partir de l'URL : <https://www.safetots.org> (consulté en septembre 2022).

les soins peropératoires immédiats des nouveau-nés et des nourrissons vulnérables progressent également, et avec eux leur devenir développemental à long terme. Les orientations actuelles examinant l'interaction de l'inflammation cérébrale, de la perfusion cérébrale et des effets potentiellement neurotoxiques et neuroprotecteurs des agents anesthésiques et des sédatifs, ainsi que les progrès du monitoring peropératoire, explorent les moyens par lesquels nous pouvons faire progresser les soins de nos plus jeunes patients pédiatriques. L'étude de Moser *et coll.*¹⁰ nous rappelle que nous devons continuer à explorer toutes les voies pour appliquer le *primum non nocere* au meilleur de nos capacités individuelles et collectives.

Disclosures None.

Funding statement None.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Deputy Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*.

Déclaration Aucune.

Déclaration de financement Aucune.

Responsabilité éditoriale Ce manuscrit a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

- Jevtic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23: 876–82. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-03-00876.2003>
- McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, *et al.* Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anesthesia or awake-regional anesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet* 2019; 393: 664–77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32485-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32485-1)
- Sun LS, Li G, Miller TL, *et al.* Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 2016; 315: 2312–20. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>
- Warner DO, Zaccariello, Katusic SK, *et al.* Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Anesthesiology* 2018; 129: 89–105. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002232>
- Vutskits L, Culley DJ. GAS, PANDA, and MASK: no evidence of clinical anesthetic neurotoxicity! *Anesthesiology* 2019; 131: 762–4. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002863>
- Ing C, Jackson WM, Zaccariello MJ, *et al.* Prospectively assessed neurodevelopmental outcomes in studies of anaesthetic neurotoxicity in children: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2021; 126: 433–44. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.10.022>
- Ing C, Warner DO, Sun LS, *et al.* Anesthesia and developing brains: unanswered questions and proposed paths forward. *Anesthesiology* 2022; 136: 500–12. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000004116>
- Ing C, Landau R, DeStephano D, *et al.* Prenatal exposure to general anesthesia and childhood behavioral deficit. *Anesth Analg* 2021; 133: 595–605. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005389>
- Ing C, Ma XY, Sun M, *et al.* Exposure to surgery and anesthesia in early childhood and subsequent use of attention deficit hyperactivity disorder medications. *Anesth Analg* 2020; 131: 723–33. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000004619>
- Moser JJ, Archer DP, Walker TK, Dewey D, Lodha AK, McAllister DL. Association of sedation and anesthesia on cognitive outcomes in very premature infants: a retrospective observational study. *Can J Anesth* 2022. <https://doi.org/10.1007/s12630-022-02353-7>
- Graham MR, Brownell M, Chateau DG, Dragan RD, Burchill C, Fransoo RR. Neurodevelopmental assessment in kindergarten in children exposed to general anesthesia before the age of 4 years: a retrospective matched cohort study. *Anesthesiology* 2016; 125: 667–77. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001245>
- O'Leary JD, Janus M, Duku E, *et al.* Influence of surgical procedures and general anesthesia on child development before primary school entry among matched sibling pairs. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 29–36. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3662>
- Disma N, Veyckemans F, Virag K, *et al.* Morbidity and mortality after anesthesia in early life: results of the European prospective multicentre observational study, neonate and children audit of anesthesia practice in Europe (NECTARINE). *Br J Anaesth* 2021; 126: 1157–72. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.02.016>
- Keunen K, Weiland NH, de Bakker BS, de Vries LS, Stevens MF. Impact of surgery and anesthesia during early brain development: a perfect storm. *Paediatr Anaesth* 2022; 32: 697–705. <https://doi.org/10.1111/pan.14433>
- Andropoulos DB, Ahmad HB, Haq T, *et al.* The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 266–74. <https://doi.org/10.1111/pan.12350>
- Görge M, West NC, Karlsdóttir E, Ansermino JM, Cassidy M, Lauder GR. Developing an objective method for analyzing vital signs changes in neonates during general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2016; 26: 1071–81. <https://doi.org/10.1111/pan.12994>
- Dix LM, van Bel F, Lemmers PM. Corrigendum: monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update. *Front Pediatr* 2017; 5: 160. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00160>
- Baserga M, DuPont TL, Ostrander B, *et al.* Dexmedetomidine Use in Infants Undergoing Cooling Due to Neonatal Encephalopathy (DICE Trial): a randomized controlled trial: background, aims and study protocol. *Front Pain Res (Lausanne)* 2021; 2: 770511. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.770511>
- Szmuk P, Andropoulos D, McGowan F, *et al.* An open label pilot study of a dexmedetomidine-remifentanyl-caudal anesthetic for infant lower abdominal/lower extremity surgery: the T REX pilot study. *Paediatr Anaesth* 2019; 29: 59–67. <https://doi.org/10.1111/pan.13544>

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