

2018-2019

Thèse pour le  
**Diplôme d'État de Docteur en Médecine**

**Instillation de surfactant par la  
technique LISA : étude de  
pratiques dans les centres de  
niveau III en France et faisabilité  
au CHU Angers**

**BERTRAND Maxime**

Né le 26 Mai 1987 à Angers (49)

Sous la direction de M. Stéphane LE BOUEDEC

Membres du jury

|   |            |
|---|------------|
| <b>Madame Le Professeur Géraldine GASCOIN</b>     | Présidente |
| <b>Monsieur Le Docteur Stéphane LE BOUEDEC</b>    | Directeur  |
| <b>Monsieur le Professeur Guillaume LEGENDRE</b>  | Membre     |
| <b>Monsieur Le professeur Patrick VAN BOGAERT</b> | Membre     |

Soutenue publiquement le :  
25 mars 2019



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) BERTRAND Maxime .....  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **20/02/2019**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr  
Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

|                             |   |           |
|-----------------------------|---|-----------|
| ABRAHAM Pierre              | Physiologie   | Médecine  |
| ANNWEILER Cédric            | Gériatrie et biologie du vieillissement               | Médecine  |
| ASFAR Pierre                | Réanimation   | Médecine  |
| AUBE Christophe             | Radiologie et imagerie médicale                       | Médecine  |
| AUGUSTO Jean-François       | Néphrologie   | Médecine  |
| AZZOUZI Abdel Rahmène       | Urologie  | Médecine  |
| BAUFRETON Christophe        | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire              | Médecine  |
| BENOIT Jean-Pierre          | Pharmacotechnie                                       | Pharmacie |
| BEYDON Laurent              | Anesthésiologie-réanimation                           | Médecine  |
| BIGOT Pierre                | Urologie  | Médecine  |
| BONNEAU Dominique           | Génétique   | Médecine  |
| BOUCHARA Jean-Philippe      | Parasitologie et mycologie                            | Médecine  |
| BOUVARD Béatrice            | Rhumatologie  | Médecine  |
| BOURSIER Jérôme             | Gastroentérologie ; hépatologie                       | Médecine  |
| BRIET Marie                 | Pharmacologie   | Médecine  |
| CAILLIEZ Eric               | Médecine générale                                     | Médecine  |
| CALES Paul                  | Gastroentérologie ; hépatologie                       | Médecine  |
| CAMPONE Mario               | Cancérologie ; radiothérapie                          | Médecine  |
| CAROLI-BOSC François-xavier | Gastroentérologie ; hépatologie                       | Médecine  |
| CHAPPARD Daniel             | Cytologie, embryologie et cytogénétique               | Médecine  |
| CONNAN Laurent              | Médecine générale                                     | Médecine  |
| COUTANT Régis               | Pédiatrie   | Médecine  |
| COUTURIER Olivier           | Biophysique et médecine nucléaire                     | Médecine  |
| CUSTAUD Marc-Antoine        | Physiologie   | Médecine  |
| DE BRUX Jean-Louis          | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire              | Médecine  |
| DE CASABIANCA Catherine     | Médecine Générale                                     | Médecine  |
| DESCAMPS Philippe           | Gynécologie-obstétrique                               | Médecine  |
| DINOMAS Mickaël             | Médecine physique et de réadaptation                  | Médecine  |
| DIQUET Bertrand             | Pharmacologie   | Médecine  |
| DUBEE Vincent               | Maladies Infectieuses et Tropicales                   | Médecine  |
| DUCANCELLE Alexandra        | Bactériologie-virologie ; hygiène<br>hospitalière     | Médecine  |
| DUVAL Olivier               | Chimie thérapeutique                                  | Pharmacie |
| DUVERGER Philippe           | Pédopsychiatrie                                       | Médecine  |
| EVEILLARD Mathieu           | Bactériologie-virologie                               | Pharmacie |
| FANELLO Serge               | Épidémiologie ; économie de la santé et<br>prévention | Médecine  |
| FAURE Sébastien             | Pharmacologie physiologie                             | Pharmacie |
| FOURNIER Henri-Dominique    | Anatomie  | Médecine  |
| FURBER Alain                | Cardiologie   | Médecine  |
| GAGNADOUX Frédéric          | Pneumologie   | Médecine  |
| GARNIER François            | Médecine générale                                     | Médecine  |
| GASCOIN Géraldine           | Pédiatrie   | Médecine  |

|                              |   |           |
|------------------------------|---|-----------|
| GOHIER Bénédicte             | Psychiatrie d'adultes                                 | Médecine  |
| GUARDIOLA Philippe           | Hématologie ; transfusion                             | Médecine  |
| GUILLET David                | Chimie analytique                                     | Pharmacie |
| HAMY Antoine                 | Chirurgie générale                                    | Médecine  |
| HUNAULT-BERGER Mathilde      | Hématologie ; transfusion                             | Médecine  |
| IFRAH Norbert                | Hématologie ; transfusion                             | Médecine  |
| JEANNIN Pascale              | Immunologie   | Médecine  |
| KEMPF Marie                  | Bactériologie-virologie ; hygiène<br>hospitalière     | Médecine  |
| LACCOURREYE Laurent          | Oto-rhino-laryngologie                                | Médecine  |
| LAGARCE Frédéric             | Biopharmacie  | Pharmacie |
| LARCHER Gérald               | Biochimie et biologie moléculaires                    | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond            | Anesthésiologie-réanimation                           | Médecine  |
| LEGENDRE Guillaume           | Gynécologie-obstétrique                               | Médecine  |
| LEGRAND Erick                | Rhumatologie  | Médecine  |
| LERMITE Emilie               | Chirurgie générale                                    | Médecine  |
| LEROLLE Nicolas              | Réanimation   | Médecine  |
| LUNEL-FABIANI Françoise      | Bactériologie-virologie ; hygiène<br>hospitalière     | Médecine  |
| MARCHAIS Véronique           | Bactériologie-virologie                               | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic               | Dermato-vénéréologie                                  | Médecine  |
| MENEI Philippe               | Neurochirurgie  | Médecine  |
| MERCAT Alain                 | Réanimation   | Médecine  |
| MERCIER Philippe             | Anatomie  | Médecine  |
| PAPON Nicolas                | Parasitologie et mycologie médicale                   | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine          | Chimie générale                                       | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle             | Pédiatrie   | Médecine  |
| PETIT Audrey                 | Médecine et Santé au Travail                          | Médecine  |
| PICQUET Jean                 | Chirurgie vasculaire ; médecine<br>vasculaire         | Médecine  |
| PODEVIN Guillaume            | Chirurgie infantile                                   | Médecine  |
| PROCACCIO Vincent            | Génétique   | Médecine  |
| PRUNIER Delphine             | Biochimie et Biologie Moléculaire                     | Médecine  |
| PRUNIER Fabrice              | Cardiologie   | Médecine  |
| REYNIER Pascal               | Biochimie et biologie moléculaire                     | Médecine  |
| RICHARD Isabelle             | Médecine physique et de réadaptation                  | Médecine  |
| RICHOMME Pascal              | Pharmacognosie  | Pharmacie |
| RODIEN Patrice               | Endocrinologie, diabète et maladies<br>métaboliques   | Médecine  |
| ROQUELAURE Yves              | Médecine et santé au travail                          | Médecine  |
| ROUGE-MAILLART Clotilde      | Médecine légale et droit de la santé                  | Médecine  |
| ROUSSEAU Audrey              | Anatomie et cytologie pathologiques                   | Médecine  |
| ROUSSEAU Pascal              | Chirurgie plastique, reconstructrice et<br>esthétique | Médecine  |
| ROUSSELET Marie-Christine    | Anatomie et cytologie pathologiques                   | Médecine  |
| ROY Pierre-Marie             | Thérapeutique   | Médecine  |
| SAULNIER Patrick             | Biophysique et biostatistique                         | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis               | Chimie organique                                      | Pharmacie |
| SUBRA Jean-François          | Néphrologie   | Médecine  |
| UGO Valérie                  | Hématologie ; transfusion                             | Médecine  |
| URBAN Thierry                | Pneumologie   | Médecine  |
| VAN BOGAERT Patrick          | Pédiatrie   | Médecine  |
| VENIER-JULIENNE Marie-Claire | Pharmacotechnie                                       | Pharmacie |
| VERNY Christophe             | Neurologie  | Médecine  |
| WILLOTEAUX Serge             | Radiologie et imagerie médicale                       | Médecine  |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

|                            |   |           |
|----------------------------|---|-----------|
| ANGOULVANT Cécile          | Médecine Générale   | Médecine  |
| ANNAIX Véronique           | Biochimie et biologie moléculaires                          | Pharmacie |
| BAGLIN Isabelle            | Chimie thérapeutique  | Pharmacie |
| BASTIAT Guillaume          | Biophysique et biostatistique                               | Pharmacie |
| BEAUVILLAIN Céline         | Immunologie   | Médecine  |
| BELIZNA Cristina           | Médecine interne  | Médecine  |
| BELLANGER William          | Médecine générale   | Médecine  |
| BELONCLE François          | Réanimation   | Médecine  |
| BENOIT Jacqueline          | Pharmacologie   | Pharmacie |
| BIERE Loïc                 | Cardiologie   | Médecine  |
| BLANCHET Odile             | Hématologie ; transfusion                                   | Médecine  |
| BOISARD Séverine           | Chimie analytique   | Pharmacie |
| CAPITAIN Olivier           | Cancérologie ; radiothérapie                                | Médecine  |
| CASSEREAU Julien           | Neurologie  | Médecine  |
| CHEVAILLER Alain           | Immunologie   | Médecine  |
| CHEVALIER Sylvie           | Biologie cellulaire   | Médecine  |
| CLERE Nicolas              | Pharmacologie / physiologie                                 | Pharmacie |
| COLIN Estelle              | Génétique   | Médecine  |
| DERBRE Séverine            | Pharmacognosie  | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline          | Bactériologie virologie                                     | Pharmacie |
| FERRE Marc                 | Biologie moléculaire  | Médecine  |
| FLEURY Maxime              | Immunologie   | Pharmacie |
| FORTRAT Jacques-Olivier    | Physiologie   | Médecine  |
| HAMEL Jean-François        | Biostatistiques, informatique médicale                      | Médicale  |
| HELESBEUX Jean-Jacques     | Chimie organique  | Pharmacie |
| HINDRE François            | Biophysique   | Médecine  |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie  | Médecine légale et droit de la santé                        | Médecine  |
| LACOEUILLE Franck          | Biophysique et médecine nucléaire                           | Médecine  |
| LANDREAU Anne              | Botanique/ Mycologie  | Pharmacie |
| LEBDAL Souhil              | Urologie  | Médecine  |
| LEGEAY Samuel              | Pharmacocinétique   | Pharmacie |
| LE RAY-RICHOMME Anne-Marie | Pharmacognosie  | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise            | Chimie générale   | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck           | Biologie cellulaire   | Médecine  |
| LIBOUBAN Hélène            | Histologie  | Médecine  |
| MABILLEAU Guillaume        | Histologie, embryologie et cytogénétique                    | Médecine  |
| MALLET Sabine              | Chimie Analytique   | Pharmacie |
| MAROT Agnès                | Parasitologie et mycologie médicale                         | Pharmacie |
| MAY-PANLOUP Pascale        | Biologie et médecine du développement et de la reproduction | Médecine  |
| MESLIER Nicole             | Physiologie   | Médecine  |
| MOUILLIE Jean-Marc         | Philosophie   | Médecine  |
| NAIL BILLAUD Sandrine      | Immunologie   | Pharmacie |
| PAILHORIE Hélène           | Bactériologie-virologie                                     | Médecine  |
| PAPON Xavier               | Anatomie  | Médecine  |
| PASCO-PAPON Anne           | Radiologie et imagerie médicale                             | Médecine  |
| PECH Brigitte              | Pharmacotechnie   | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence     | Sociologie  | Médecine  |

|                                |  |           |
|--------------------------------|--|-----------|
| PIHET Marc                     | Parasitologie et mycologie                       | Médecine  |
| PY Thibaut                     | Médecine Générale                                | Médecine  |
| RINEAU Emmanuel                | Anesthésiologie réanimation                      | Médecine  |
| RIOU Jérémie                   | Biostatistiques                                  | Pharmacie |
| ROGER Emilie                   | Pharmacotechnie                                  | Pharmacie |
| SAVARY Camille                 | Pharmacologie-Toxicologie                        | Pharmacie |
| SCHMITT Françoise              | Chirurgie infantile                              | Médecine  |
| SCHINKOWITZ Andréas            | Pharmacognosie                                   | Pharmacie |
| SPIESSER-ROBELET Laurence      | Pharmacie Clinique et Education<br>Thérapeutique | Pharmacie |
| TANGUY-SCHMIDT Aline           | Hématologie ; transfusion                        | Médecine  |
| TESSIER-CAZENEUVE<br>Christine | Médecine Générale                                | Médecine  |
| TRZEPIZUR Wojciech             | Pneumologie                                      | Médecine  |

#### AUTRES ENSEIGNANTS

|                       |                  |           |
|-----------------------|------------------|-----------|
| AUTRET Erwan          | Anglais          | Médecine  |
| BARBEROUSSE Michel    | Informatique     | Médecine  |
| BRUNOIS-DEBU Isabelle | Anglais          | Pharmacie |
| CHIKH Yamina          | Économie-Gestion | Médecine  |
| FISBACH Martine       | Anglais          | Médecine  |
| O'SULLIVAN Kayleigh   | Anglais          | Médecine  |

#### **PAST**

|                     |                        |           |
|---------------------|------------------------|-----------|
| CAVAILLON Pascal    | Pharmacie Industrielle | Pharmacie |
| LAFFILHE Jean-Louis | Officine               | Pharmacie |
| MOAL Frédéric       | Pharmacie clinique     | Pharmacie |

#### **ATER**

|               |                                    |           |
|---------------|------------------------------------|-----------|
| FOUDI Nabil   | Physiologie                        | Pharmacie |
| KILANI Jaafar | Biotechnologie                     | Pharmacie |
| WAKIM Jamal   | Biochimie et chimie biomoléculaire | Médecine  |

#### **AHU**

|                  |                                   |           |
|------------------|-----------------------------------|-----------|
| BRIS Céline      | Biochimie et biologie moléculaire | Pharmacie |
| CHAPPE Marion    | Pharmacotechnie                   | Pharmacie |
| LEBRETON Vincent | Pharmacotechnie                   | Pharmacie |

#### **CONTRACTUEL**

|                  |                  |           |
|------------------|------------------|-----------|
| VIAULT Guillaume | Chimie organique | Pharmacie |
|------------------|------------------|-----------|

# REMERCIEMENTS

**A ma présidente de Jury, Mme le Professeur Géraldine Gascoin.**

Merci de l'honneur que tu me fais de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que tu as passé et que tu passes toujours au service des internes. Ta bienveillance permanente et ton énergie ont été un moteur dans mon apprentissage de la réanimation néonatale en particulier mais aussi et surtout de la médecine de l'enfant en général.

Je veux te témoigner ici de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**A mon directeur de thèse, M. le Docteur Stéphane Le Bouedec.**

Merci d'avoir accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je veux t'exprimer sincèrement ma reconnaissance pour ton soutien, tes corrections tant sur le fond que sur la forme. Et surtout, merci pour ta patience et ta gentillesse !

**A M. le Professeur Patrick Van Bogaert.**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

**A M. le Professeur Guillaume Legendre.**

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A tous les services de réanimation néonatale de France qui ont bien voulu se prêter au jeu de la réponse au questionnaire, merci d'avoir partagé votre expérience.

**A Marie.**

Pour ton soutien sans faille sur ces cinq dernières années. Pour l'amour que tu me portes. Pour les difficultés et obstacles que l'on rencontre et que l'on affronte tous les deux. Pour le fait que tu fasses de moi une meilleure personne. Pour la concrétisation, cette année, de notre relation.

Pour tout cela, merci.

Je t'aime.

**A mes parents**, merci de votre soutien et de votre amour inconditionnels depuis bientôt 32 ans. Je vous aime.

**A mon petit frère Charlie et ma petite sœur Manon**, je ne pourrai jamais assez exprimer tout mon soutien à ce que vous entreprenez et toute ma fierté pour ce que vous êtes devenu.

**A mes amis**, qui en très grande partie ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. A mes plus vieux amis Romain, Camille, Antoine, Doudou, c'est toujours un immense plaisir de se retrouver, même si cela veut dire à chaque fois perdre 2 années d'espérance de vie. A mes amis rencontrés en P1 et plus tard, Aurélien, Malo, Augustin, Grand Be, Damien, Fred, PA (j'ai failli oublié Thomas...). Je suis très fier de ce que vous êtes tous devenus, et sincèrement heureux de compter parmi vos proches.

## **LISTES DES ABREVIATIONS :**

|        |   |
|--------|---|
| AG     | Age gestationnel                        |
| CH     | Centre Hospitalier                      |
| CHU    | Centre hospitalier Universitaire        |
| CPAP   | Continuous Positive Airway Pressure     |
| DR     | Détresse respiratoire                   |
| DS     | Déviati on standard                     |
| EM     | Ecart moyen                             |
| FiO2   | Fraction inspirée en oxygène            |
| HAS    | Haute autorité de santé                 |
| InSurE | Intubation – Surfactant – Extubation    |
| IV     | Intra-veineux                           |
| Kg     | Kilogramme                              |
| Mg     | Milligramme                             |
| MMH    | Maladie des membranes hyalines          |
| PN     | Poids de naissance                      |
| LISA   | Less Invasive Surfactant Administration |
| SA     | d’aménorrhée                            |
| VN     | Ventilation Nasale                      |

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCTION.....   | 12 |
| PREMIERE PARTIE : Etude de la pratique de LISA dans les centres de niveau III en France .....                                   | 16 |
| A) Méthode utilisée .....   | 16 |
| B) Résultats .....  | 17 |
| a) Expériences des techniques moins invasives d'instillation de surfactant.....   | 17 |
| a) Le geste en pratique .....   | 19 |
| b) Les avantages de la technique .....  | 21 |
| c) Réticences à la pratique de LISA .....   | 21 |
| C) Conclusion .....   | 22 |
| DEUXIEME PARTIE : Evaluation de la pratique de LISA au CHU d'Angers .....   | 23 |
| A) Patients et méthode.....   | 23 |
| B) Résultats .....  | 24 |
| a) Modalités pratiques.....   | 25 |
| b) Faisabilité .....  | 25 |
| c) Tolérance et efficacité immédiate.....   | 25 |
| C) Analyse des résultats .....  | 26 |
| TROISIEME PARTIE : DISCUSSION .....   | 29 |
| A) LISA en pratique.....  | 29 |
| a) Une technique encore peu utilisée, et de manière hétérogène malgré une absence de difficultés majeure et une efficacité..... | 29 |
| b) Sonde utilisée .....   | 30 |
| c) Prémédication à visée sédatrice et antalgique.....   | 31 |
| d) Causes éventuelles de non utilisation de LISA .....  | 32 |
| B) Validation scientifique .....  | 32 |
| C) Limites.....   | 35 |
| a) Questionnaire national .....   | 35 |
| b) Pratique locale.....   | 35 |
| c) Une évolution rapide .....   | 35 |
| Annexe 1.....   | 43 |
| Annexe 2 .....  | 47 |
| Annexe 3 .....  | 49 |



# INTRODUCTION

Le syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant ou maladie des membranes hyalines (MMH) est une atteinte pulmonaire fréquente et grave du nouveau-né. Son incidence est estimée entre 80% chez les prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA) et 5% à 36 SA. Sa prévalence se situe entre 3.3 ‰ et 9.6 ‰ naissances vivantes dans les pays industrialisés avec environ 5000 cas par an en France (1). Elle est la conséquence sur le plan physiopathologique d'un déficit quantitatif et qualitatif de surfactant au niveau alvéolaire qui découle de l'imaturité pulmonaire liée à la prématurité. Le collapsus alvéolaire qui en résulte explique la détresse respiratoire (2) (3) (4).

L'administration intra-trachéale précoce de surfactant exogène a révolutionné la prise en charge et le pronostic de ces détresses respiratoires dans les années 90 (5) (6).

Les traitements utilisés ont progressivement évolué (7) mais la technique d'administration de référence est restée la même depuis : selon l'HAS en 2006, elle consiste en une « instillation de surfactant exogène à des enfants intubés en ventilation mécanique sous surveillance constante de leur oxymétrie »(1).

Or, le rôle délétère d'un baro ou volo-traumatisme lié à la ventilation artificielle via une intubation sur un poumon immature au cours des premières heures de vie est maintenant admis (8) (9) (10) (11). Cependant, le bénéfice d'une pression positive continue nasale a été confirmée (12) (13). En effet, une méta-analyse de 2013 a montré que les stratégies respiratoires visant à éviter la ventilation mécanique présentaient un effet bénéfique significatif sur la mortalité ainsi que la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire chez les prématurés < 30 SA (14). Même une ventilation de très courte durée occasionnerait des dommages pulmonaires (baro et volo-traumatisme) qui pourraient être à l'origine d'une moindre efficacité du surfactant exogène (15).

Ainsi, depuis longtemps, des alternatives moins invasives à l'instillation classique, nécessitant une ventilation invasive, sont décrites. On peut notamment citer la nébulisation de surfactant (16), l'instillation via un masque laryngé (17), ou bien l'instillation pharyngée de surfactant ultra précoce (18). Mais ces dernières n'ont pas montré de résultat probant que ce soit dans la diffusion du produit, ou bien dans son efficacité sur la morbi-mortalité des nouveau-nés.

Une autre technique moins invasive est néanmoins largement utilisée depuis longtemps : la procédure InSurE (Intubation-Surfactant-Extubation) est recommandée avec un haut niveau de preuve dans l'European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants (19) de 2016 pour réduire les conséquences mécaniques de la ventilation. Mais une ventilation invasive (aussi courte soit elle) est par définition toujours nécessaire, l'extubation ne peut pas se faire après installation de surfactant dans 10 à 19% des cas, et jusqu'à 49% des nouveau-nés subissent une ventilation de plus de 24 heures (20) (21).

La méthode LISA est décrite pour la première fois par Verder et al. dans une étude pilote en 1992 (22). Elle se déroule selon la séquence suivante :

- 1) Mise en place d'une sonde souple en intra-trachéale chez le nouveau-né,
- 2) Instillation de la dose souhaitée de Surfactant via cette sonde,
- 3) Retrait de la sonde.

Pendant le déroulement du geste la pression positive nasale continue est maintenue (CPAP simple ou Ventilation Nasale). Cette technique permet l'instillation de surfactant sans avoir recours à une ventilation invasive pendant ou après.

Environ vingt années après cette première description, au début des années 2010, les premiers essais randomisés à grande échelle à travers notamment deux écoles, ont été publiés. Les équipes allemandes de Göpel et Kribs et australiennes de Dargaville, ont ainsi pu montrer une diminution significative de la nécessité de la ventilation mécanique, ainsi que de sa durée (14) (23) (24).

On peut s'interroger sur les raisons qui expliquent la latence entre la première description et les études à grandes échelles, ainsi que les obstacles à généraliser cette méthode : la difficulté de réalisation, la nécessité d'un apprentissage compliqué ou simplement la réticence au changement contribuent-elles aux difficultés de diffusion de cette technique en France ? Aucune étude française, à l'heure actuelle, n'a été publiée pour évaluer sa faisabilité et sa diffusion.

Après avoir rappelé les avantages potentiels de la technique LISA, ce travail a pour but d'en analyser la faisabilité au CHU d'Angers, ainsi que sa diffusion en France.

A une échelle locale (CHU d'Angers), un protocole d'instillation moins invasive de surfactant a été mis en place. Un questionnaire a été complété par l'opérateur à chaque fois que la technique LISA était réalisée pour mieux en préciser les modalités pratiques et les difficultés rencontrées. Sur le plan national, nous avons analysé la diffusion, l'utilisation ou la non-utilisation de la technique LISA à l'aide également d'un questionnaire envoyé à tous les centres de niveau III en France.



# **PREMIERE PARTIE : Etude de la pratique de LISA dans les centres de niveau III en France**

## **A) Méthode utilisée**

La diffusion large d'un questionnaire (même si c'est une technique qui peut apparaître limitée et parfois biaisée) à l'avantage de fournir un reflet des pratiques à un instant donné. Le but de ce questionnaire était d'évaluer la diffusion de la technique LISA en France et les causes potentielles qui en limitent l'usage.

Un questionnaire (annexe 1) a été envoyé par courriel en mars 2016 aux unités de néonatalogies de niveau III de France (Métropole et DOM-TOM). Le questionnaire a été envoyé à 65 centres de niveau 3, dont 38 CHU et 27 CH.

Il était présenté sous la forme d'un formulaire Word de type « question à choix multiples » (certaines réponses pouvaient également comprendre un commentaire libre). Il comprenait 19 questions en rapport avec la technique LISA permettant de renseigner sur :

- L'expérience générale de l'équipe médicale vis-à-vis des techniques d'instillations moins invasives (InSurE et LISA) et les raisons de la non utilisation, le cas échéant
- Les délais d'extubation après une procédure type InSurE,
- L'existence ou non d'un protocole,
- Les éventuelles catégories de nouveau-nés exclus d'emblée,
- Le lieu (salle de naissance, service de néonatalogie) de réalisation,
- Les détails de la technique en elle-même :
  - Présence ou non de sédation, et le mode de sédation
  - Type de sonde utilisée pour instiller le surfactant exogène\*
  - Voie d'introduction (orale ou trachéale) de la sonde

- Poursuite ou non de la ventilation pendant le geste
- L'avis subjectif de l'équipe médicale ou du médecin interrogé était ensuite recueilli pour évaluer :
  - Les difficultés rencontrées au cours du geste
  - La durée d'apprentissage nécessaire
  - Le ressenti du caractère traumatisant ou non de la technique et le pourquoi de ce ressenti.

\* A noter qu'il existe depuis janvier 2018 une sonde spécifiquement dédiée à la technique LISA (Cf. page 34). Cela n'était pas le cas au moment de l'étude.

## B) Résultats

Les questionnaires ont été expédiés en mars 2016 et nous avons reçu 44 réponses sur 65 au cours des 3 mois suivants après parfois plusieurs relances (67.7% de réponses, dont 71% de réponses de CHU et 63% de CH). Parmi les réponses 61% (n=27) provenaient de CHU contre 39% (n=17) de CH.

Les médecins ayant répondu étaient principalement des néonatalogistes avec une bonne expérience du terrain. En effet, 75% (33) d'entre eux avaient plus de dix années d'exercice de néonatalogie (dont 34% plus de 20 ans), et il s'agissait pour la plupart d'entre eux de Praticiens Hospitaliers (68%).

### a) Expérience des techniques moins invasives d'instillation de surfactant

Tab. 1 Rappel des différentes techniques d'instillation moins invasives de surfactant

|                  | <b>Sonde utilisée</b> | <b>Nécessité de ventilation invasive</b> | <b>cPAP pendant le geste</b> |
|------------------|-----------------------|--|------------------------------|
| <b>Classique</b> | Sonde d'intubation    | Oui                                      | Non                          |
| <b>InSurE</b>    | Sonde d'intubation    | Oui (courte durée)                       | Non                          |
| <b>LISA</b>      | Sonde « souple »      | Non                                      | Oui                          |

Sonde « souple » : Cathéter, sonde naso-gastrique, sonde d'aspiration, sonde dédiée etc.

Les centres ayant répondu étaient 95% (42/44) à avoir l'expérience d'une technique d'instillation moins invasive de surfactant (InSurE et/ou LISA). Seuls 9% (4/42) y avaient recours à chaque fois qu'une administration de surfactant était nécessaire contre 91% (38/42) limitaient leur indication à certaines indications précises, ou bien déclaraient l'utiliser « rarement ».

#### (i) InSurE

Cette technique était pratiquée par 91% des centres ayant répondu. Cela peut s'expliquer par le fait qu'elle est plus ancienne et qu'elle a déjà fait ses preuves (10). Par ailleurs elle n'implique pas de changement radical des pratiques, le geste d'intubation et la manière d'instiller le surfactant étant similaires au gold standard.

Il apparaissait cependant dans les réponses au questionnaire que la pratique en elle-même n'était généralement pas en adéquation avec son principe même. En effet, pour les 19 centres (43%) ne pratiquant *que* l'InSurE, 26% (5/19) déclaraient extuber dans un délai entre 1 et 6h. Par ailleurs, l'extubation était conditionnée par la FiO<sub>2</sub> chez 53% (10/19) de ces mêmes centres.

Or, dans la littérature étudiant la stratégie InSurE, cette dernière est généralement considérée réussie et efficace lorsque les nouveau-nés sont extubés dans les 2 à 10 minutes après l'instillation de surfactant (25) (26) (27).

#### (ii) LISA

Cette technique était pratiquée par 23 centres sur les 44 qui avaient répondu (52.2%). Presque toutes les équipes (21/23 soit 91.3%) qui pratiquaient LISA avaient aussi une expérience régulière de la technique InSurE.

Les équipes de néonatalogie de niveau III des centres hospitaliers généraux ont une moindre expérience pratique de LISA que celles des centres hospitaliers universitaires (41% contre 59%)

## b) Le geste en pratique

Les réponses aux questions portant sur l'aspect pratique du geste mettaient en évidence l'hétérogénéité d'une technique non standardisée.

Seule la moitié (Figure 1) des centres possédait un protocole sur l'utilisation de LISA et un peu plus de la moitié n'effectuait pas de sédation préalable (Figure 2). Lorsqu'elle était utilisée, 67% choisissaient la kétamine et 17% le Propofol, tandis que 17% reconnaissaient que le type de sédation est opérateur dépendant.

Les indications et contre-indications du geste se montraient également hétérogènes. Etaient d'emblée exclus pour environ la moitié des centres les « très faibles termes », et les détresses respiratoires jugées trop sévères. Seul 23% n'avaient pas de critère a priori restrictif (Figure 3).

Concernant le geste en lui-même, la voie d'introduction de la sonde était opérateur-dépendant pour plus de 40% des centres, les 60% restants se répartissaient équitablement entre les voies naso-trachéales et oro-trachéales (Figure 4). Le matériel utilisé était également très variable d'un centre à l'autre : une sonde d'aspiration pour plus de la moitié des répondants (Figure 5) suivie d'une sonde naso-gastrique, d'un cathéter. Pour trois centres le matériel utilisé était opérateur-dépendant.

Pendant l'instillation du surfactant la CPAP était maintenue en place pendant la totalité du geste pour 95% des centres.

Les difficultés rencontrées (figure 6) au cours du geste étaient variées. Parmi les réponses, les plus fréquemment citées, on retrouvait la présence d'un reflux de surfactant pour 64% (14/22) et une incertitude sur la qualité de l'instillation liée à l'absence de repère du dispositif pour 54% (12/22).

Fig 1. Existence d'un protocole

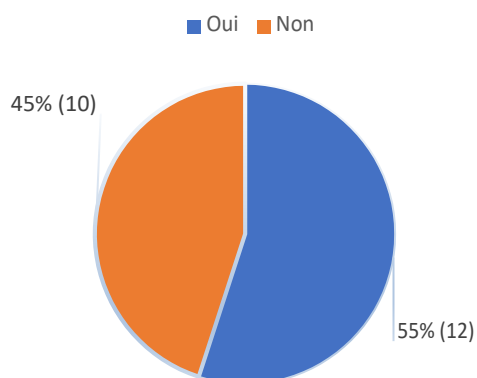


Fig 2. Utilisation d'une sédation

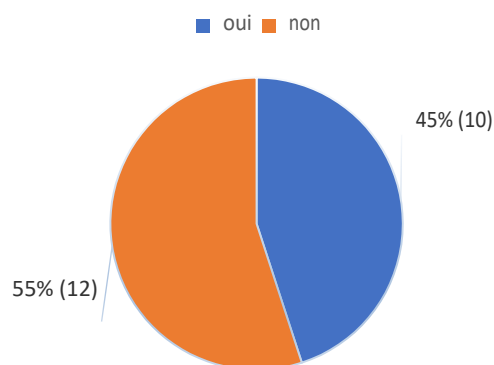


Fig 3. Restriction d'utilisation pour la technique LISA (n=22)

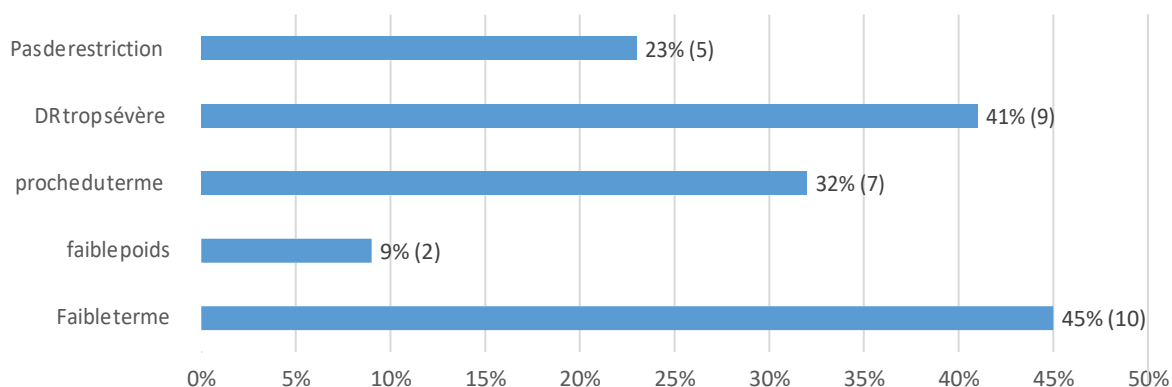


Fig. 4 Voie d'introduction de la sonde

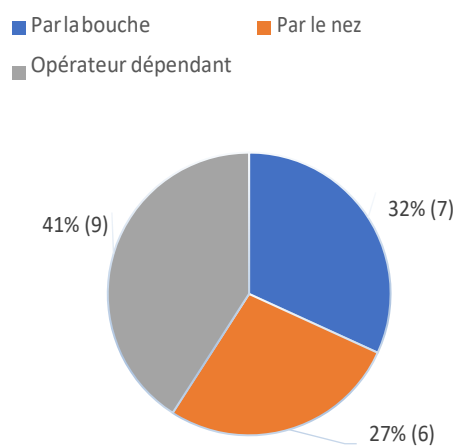


Fig. 5 Type de sonde utilisée

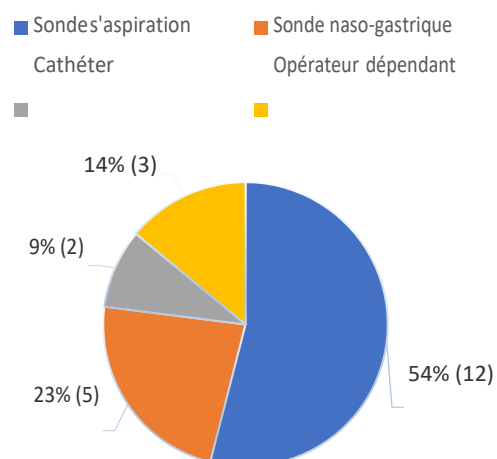
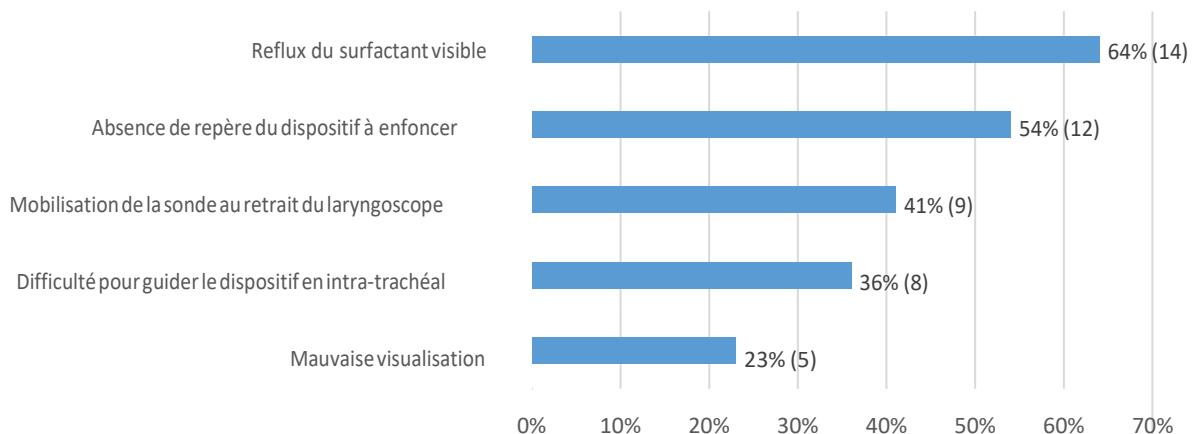


Fig 6. Difficultés au cours du geste (n=22)



#### a. Les avantages de la technique

La plupart des centres (91%) reconnaissait le côté moins traumatique de LISA principalement en lien avec la sonde utilisée (60%) mais surtout avec l'absence de ventilation trachéale secondaire.

#### b. Réticences à la pratique de LISA

Cette question ne concernait que les équipes qui ne pratiquaient pas la technique LISA (n=20). Les causes invoquées sur l'absence d'utilisation de LISA étaient variées. Les réponses les plus souvent citées concernaient :

- Une technique qui apparaît plus difficile, et un apprentissage long qui pourrait limiter l'utilisation pour 60% (12/20)
- Un gain en confort jugé insuffisant pour 55% (11/20).
- Un niveau de preuve trop peu élevé pour 45% (9/20).
- Une sonde d'instillation considérée non adaptée pour 30% (6/20).

- Des difficultés techniques avec une plus grande difficulté du geste pour 20% (4/20).

Seul un centre ne pratiquait pas LISA sur la base d'une mauvaise expérience antérieure et un autre considère le taux d'échec trop important (intubation classique secondaire).

Aucun centre n'attribuait son absence de pratique de la technique LISA à la crainte d'une dégradation de l'enseignement de l'intubation aux internes.

### **C) Conclusion**

On voit donc au travers des réponses de ce questionnaire que LISA est une technique loin d'être généralisée puisqu'utilisée par la moitié des centres répondeurs.

Lorsqu'elle est utilisée, sa mise en place pratique est laissée à l'appréciation de chacun, sans protocole ni référence que ce soit dans le matériel utilisé, la sédation, ou le déroulement du geste.

# DEUXIEME PARTIE : Evaluation de la pratique de LISA au CHU d'Angers

## A) Patients et Méthode

Du 15 décembre 2014 au 8 avril 2016, 68 enfants ont été traités par surfactant, soit selon la technique LISA (à partir d'un protocole (annexe 2) validé par l'équipe de néonatalogie du CHU d'Angers), soit selon la technique classique\*\*.

La procédure LISA se déroulait selon le protocole de la manière suivante (annexe 2) :

- Maintien d'une pression positive continue nasale pendant tout le geste
- Sédation par kétamine 0,5 mg/kg en IV sur 2 minutes et atropine 25 µg/kg en IV direct
- Introduction orotrachéale ou nasotrachéale (avec ou sans pince de Magill) d'une sonde d'aspiration VYGON© (Charrière 5 ou 6) après visualisation de la glotte sous contrôle du laryngoscope (la sonde dédiée LISAcath (Cf . page 34) n'existant pas encore a ce moment)
  - Marquage de la sonde d'aspiration à 6,5 cm + poids (Kg) pour repère à la commissure labiale si procédure orotrachéale
  - Marquage de la sonde d'aspiration à 7,5 cm + poids (kg) pour repère à la narine si procédure nasotrachéale
- Attente d'une stabilisation de la fréquence cardiaque, de la saturation en oxygène
- Adaptation d'une seringue de surfactant exogène (*Curosurf*©) sur la sonde d'aspiration
- Instillation du Surfactant exogène 200mg/kg sur environ une minute
- Purge avec 0,5 ml d'air

---

\*\* rappelons à nouveau que l'étude est antérieure à l'introduction de la sonde dédiée à la technique LISA (LISAcath)

S'agissant d'une période de mise en place d'un protocole, le choix de la technique employée (Classique ou LISA) a été laissé à l'appréciation du clinicien (selon son expérience, son habitude, la sévérité de la pathologie respiratoire).

Par ailleurs, étaient exclus de la procédure LISA les enfants nécessitant une intubation en salle de naissance dans le cadre d'une réanimation pour mauvaise adaptation à la vie extra-utérine.

En cas de mauvaise tolérance (apnée, désaturation, bradycardie prolongée) au cours du geste, le dispositif (sonde et masque de CPAP) était retiré et le nouveau-né était ventilé manuellement à l'aide d'un ballon auto-remplissable à valve unidirectionnelle. Au-delà de trois échecs, le surfactant était administré par la technique classique.

Au total, **31 enfants ont été traités par Curosurf® selon la technique LISA** et 37 selon la technique classique durant cette période.

Une fiche de recueil (annexe 2) était remplie après chaque procédure et permettait l'évaluation :

- Du nouveau-né : AG, poids de naissance, corticothérapie anténatale, type d'aide respiratoire et FiO<sub>2</sub> au moment du geste,
- De la technique : sédation, difficulté à l'exposition, à l'introduction du dispositif, reflux éventuel de surfactant, tolérance globale du geste, taux d'échec,
- De l'efficacité à court terme (évolution de la FiO<sub>2</sub> sur les 30 premières minutes) et à moyen terme (nécessité d'intubation dans les 48h).

## **B) Résultats**

Le tableau 2 résume les modalités de la procédure LISA pour les 31 enfants inclus.

#### a) Modalités pratiques

Conformément au protocole, le surfactant a été instillé par une **sonde d'aspiration** dans 100% des cas, le plus souvent de calibre 6 (25/31 soient 80.6%), et plus rarement de calibre 8 (4/31 soient 12.9%). Les sondes 5 et 10 n'ont été utilisées qu'à une seule reprise. Les opérateurs ont préféré dans tous les cas sauf 2 (93.5%) un passage **orotrachéal** à un passage nasotrachéal et la pince de Magill a été utilisée dans 74.2% des cas.

Une sédation a été effectuée dans 80.6% des cas (25/31), à chaque fois par une injection de Kétamine (0,5 mg/kg renouvelable une fois) associée dans 80% des cas à de l'atropine 25µg/kg.

La FiO<sub>2</sub> moyenne lors de la réalisation du geste était de 37.7% ± 8.9. La dose moyenne de surfactant instillée était de 199.7 mg/kg ± 28.5.

#### b) Faisabilité

La médiane de la durée complète du geste était de 6,8 minutes ± 5,4 minutes (minimum 30 secondes, maximum 30 minutes). Le masque de CPAP, permettant le maintien en pression positive, était en place durant le geste dans 90.3% des cas (28/31).

Un reflux de surfactant était présent dans environ la moitié des cas (16/31 soit 51,6%)

Sur le plan des difficultés rencontrées au cours du geste en lui-même, l'exposition de la glotte, et l'introduction étaient considérées comme « faciles » dans respectivement 90,3% (28/31), et 83,9% (26/31).

#### c) Tolérance et efficacité immédiate

La tolérance du geste pour le nouveau-né est résumée dans le tableau 3. La complication la plus fréquemment observée au cours du geste était la désaturation pour environ la moitié des cas suivit de la bradycardie puis de l'apnée.

Une diminution des besoins en FiO<sub>2</sub> de plus de 10% en moins de 30 minutes était observée dans 26 cas sur 31 soit 83,9% avec une FiO<sub>2</sub> à 21% obtenue en moins de trente minutes dans 54,8% (17/31). Pour un seul nouveau-né, la procédure a été un échec avec un malaise grave après le geste nécessitant une intubation immédiate.

Le critère « échec à 48h » a été défini comme la nécessité d'une intubation classique avec ventilation invasive dans les 48 heures suivant l'administration de surfactant selon la procédure LISA et a concerné 6 nouveau-nés (19,6%).

Au-delà, une intubation classique avec ventilation invasive a été nécessaire chez 10 enfants (32,3%) sur la durée restante de l'hospitalisation.

Aucun nouveau-né n'a bénéficié d'une deuxième instillation de surfactant par la procédure LISA.

### **C) Analyse des résultats**

Le tableau 3 résume l'influence des difficultés rencontrées et de la mauvaise tolérance sur la fréquence de l'« échec à 48h ». L'introduction ou l'exposition difficile, la présence d'apnée, de bradycardie ou désaturation n'étaient pas associées à un risque d'échec à 48 heures.

De la même manière, la présence d'un reflux visible du surfactant lors du geste n'était associée ni à l'efficacité de l'instillation sur la diminution des besoins en oxygène ni à la fréquence d'échec à 48 heures (Tableau 4).

Le recours à la sédation n'était également pas associé à un échec à 48 heures de même que la présence ou non de la CPAP ( $p=1$ ).

**Tableau 2 : Tableau descriptif de la procédure LISA**

|  |                                      |            |
|--|--------------------------------------|------------|
| <b>Groupe LISA</b>   |                                      |            |
| <b>N = 31</b>  |                                      |            |
| <b>Nouveau-nés</b>   | AG (SA),<br>moyenne ± DS             | 29,5 ± 2   |
|  | PN (g),<br>moyenne ± DS              | 1271 ± 414 |
| <b>Mode ventilatoire avant le geste</b>  | FiO2 (%), moyenne ± DS               | 37,7 ± 8,9 |
|  | Pression positive<br>continue, n (%) | 31 (100)   |
|  | cPAP, n (%)                          | 24 (77,4)  |
|  | VN, n (%)                            | 7 (22,6)   |
| <b>Âge de réalisation (heures), médiane ± EM</b>   |                                      | 3,5 ± 11,4 |
| <b>Durée du geste (minutes), médiane ± EM</b>  |                                      | 5 ± 5,4    |
| <b>Dose surfactant instillée (mg/kg), moyenne ± DS</b>   |                                      | 199 ± 28,5 |
| <b>Sédation</b>  | Kétamine/Atropine,<br>n (%)          | 20 (64,5)  |
|  | Kétamine, n (%)                      | 5 (16,1)   |
|  | Aucune, n (%)                        | 6 (19,4)   |
| <b>Matériel utilisé</b>  | Sonde d'aspiration,<br>n (%)         | 31 (100)   |
|  | Ch 5, n (%)                          | 1 (3,2)    |
|  | Ch 6, n (%)                          | 25 (80,6)  |
|  | Ch 8, n (%)                          | 4 (12,9)   |
|  | Ch 10, n (%)                         | 1 (3,2)    |
|  | Utilisation pince<br>Magill, n (%)   | 23 (74,2)  |
| <b>Voie d'introduction</b>   | Orotrachéale, n (%)                  | 29 (93,5)  |
|  | Nasotrachéale, n (%)                 | 2 (6,5)    |
| <b>CPAP<sup>6</sup> en place lors du geste, n (%)</b>  |                                      | 28 (90,3)  |
| Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (avec calcul de la déviation standard) ou en médiane (avec calcul de l'écart moyen) pour les variables à distribution asymétrique. |                                      |            |
| AG : âge gestationnel, SA : Semaine d'aménorrhée, DS : Déviation standard, PN : Poids de naissance, EM : Ecart moyen, CPAP : Continuous Positive Airway Pressure, VN : Ventilation Nasale.   |                                      |            |

**Tableau 3 : Nécessité de ventilation mécanique secondaire en fonction de la difficulté et de la tolérance de la procédure LISA.**

|                               | <b>Total Groupe LISA,<br/>n=31</b> | <b>Pas d'échec à 48h,<br/>n= 25</b> | <b>Echec à 48h,<br/>n=6</b> | <b>p<br/>value</b> |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Exposition difficile, n (%)   | 3 (9,7)                            | 1 (4)                               | 2 (33,3)                    | p=0,09             |
| Introduction difficile, n (%) | 5 (16,1)                           | 3 (12)                              | 2 (33,3)                    | p=0,24             |
| Apnée*, n(%)                  | 7 (22,5)                           | 4 (16)                              | 3 (50)                      | p=0,11             |
| Désaturation*, n (%)          | 14 (45,2)                          | 10 (40)                             | 4 (66,7)                    | p=0,37             |
| Bradycardie*, n (%)           | 8 (25,8)                           | 5 (20)                              | 3 (50)                      | p=0,16             |
| Sédation, n (%)               | 25 (80,6)                          | 20 (80)                             | 5 (83,3)                    | P=1                |
| CPAP en place, n (%)          | 28 (90,3)                          | 22 (88)                             | 6 (100)                     | P=1                |

Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage. P value calculé selon le test de Fisher (échantillons < 5). \*Apnée, désaturation et bradycardie considérées « sévère » ou « mineures », Cf Annexe 3

**Tableau 4 : Efficacité immédiate de la procédure, et nécessité de ventilation mécanique secondaire en fonction de la présence de reflux visible de surfactant**

|                                      | <b>Totale groupe LISA<br/>n= 31</b> | <b>Reflux<br/>n =16</b> | <b>Absence de Reflux<br/>n = 15</b> | <b>P value</b> |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Echec à 48h, n (%)                   | 6 (19,4)                            | 2 (12,5)                | 4 (26,6)                            | p=0,39         |
| Diminution FiO2>10% en 30 min, n (%) | 26 (83,9)                           | 13 (81,2)               | 13 (86,7)                           | p=1            |
| FiO2 21% en 30 min, n (%)            | 17 (54,8)                           | 7 (43,7)                | 10 (66,7)                           | p=0,28         |

Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage. P value calculé selon le test de Fisher (échantillon <5)

# TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

## A) LISA en pratique

- a) Une technique encore peu utilisée, et de manière hétérogène malgré une absence de difficultés majeure et une efficacité prouvée

Nous avons vu dans notre enquête sur les centres de niveau III en France l'utilisation peu répandue de la méthode LISA (52%). Ce chiffre est rapporté dans une enquête européenne de 2017 avec 51% des 165 centres qui ont répondu. L'hétérogénéité de la pratique mise en évidence dans notre étude l'était également sur le plan européen. Il existait en effet, une grande variabilité sur les indications, concernant notamment la restriction de ce geste sur les détresse respiratoires trop importantes (41% dans notre étude et 46% sur le plan européen) et sur les « faibles termes » (45% et 55% respectivement) (28). Une autre enquête de 2018 réalisée dans les pays du nord de l'Europe montrait une utilisation de cette méthode qui variait également selon les pays, allant par exemple de 11% des néonatalogies en Suède à 100% des centres en Islande (29).

Alors qu'environ la moitié des centres français disposait d'un protocole de service, ce pourcentage atteignait 62% pour les centres européens.

Quant à la sédation, elle était utilisée dans environ la moitié des centres répondants français et européens.

LISA n'est pas une technique compliquée à en croire les réponses des centres français interrogés et l'expérience sur le CHU d'Angers: peu d'obstacles techniques et peu d'échecs (seule une nécessité d'intubation immédiate sur malaise). Cette absence de difficulté du geste a été décrite dans une étude chinoise de faisabilité portant sur 47 enfants ayant bénéficié de la procédure LISA avec une réussite du geste de 100% des cas(30). L'exposition de la glotte était considérée comme difficile dans 10% des tentatives et cette difficulté était associée (bien que non significativement,  $p=0,09$ ) à un plus grand risque d'intubation à 48 heures.

La procédure LISA apparaissait efficace sur la diminution des besoins en oxygène, et sur l'absence d'intubation secondaire, avec près de 80% de nouveau-nés qui échappaient à toutes ventilation invasive.

On peut constater que la tolérance a été globalement, et que les éléments de mauvaise tolérance initiaux n'étaient pas associés à un surrisque d'intubation secondaire. Ces résultats ont en revanche été obtenus sur de faibles effectifs et demandent à être confirmés par des études à plus large échelle.

#### b) Sonde utilisée

Comme plus de la moitié des centres français interrogés (54%), nous avons choisi d'utiliser la sonde d'aspiration VYGON© en PVC pour son aspect semi-rigide dans le but de faciliter l'introduction dans la trachée. L'enquête européenne de 2016 (28) sur l'utilisation des techniques moins invasives d'instillation de surfactant montrait que seuls 15% des centres se servaient de ce type de sonde. Les plus utilisées étaient les sondes nasogastriques (56%) devant les cathéters vasculaires (34%). Les équipes de Kribs et Göpel ont fait le choix de la sonde nasogastrique (31) (32) (23) alors que l'équipe australienne de Dargaville notamment dans leur étude OPTIMIST (33) ont utilisé le catheter veineux (Angiocatheter 16 gauge en polymère de propylène éthylène fluoré). La sonde nasogastrique, plus souple, a pour avantage d'être moins traumatique et d'être graduée pour faciliter le repérage. Mais son guidage est plus difficile, augmente le risque de recours à la pince de Magill (24) et peut compliquer le passage entre les cordes vocales et le maintien de la sonde en intra-trachéale au retrait du laryngoscope (33). Un tiers des équipes françaises attribue d'ailleurs la réticence à la généralisation de LISA à une sonde « non adaptée ».

En 2018, une sonde dédiée, le LISAcath, a été commercialisée et est désormais utilisée au CHU Angers. Une étude de 2018 sur mannequin (34) confirme la préférence de 39 néonatalogistes d'Autriche, Pologne, Espagne, Belgique et Royaume uni pour le LISACath en comparaison

avec le cathéter. Ces préférences portaient sur huit des neuf items proposés (Couleur bleue, marquage distal, marquage à la lèvre, pointe plus mousse, pointe arrondie, rigidité, capacité de se tordre, sécurité potentielle). Il est à noter que seule la voie orotrachéale est permise (35) avec cette sonde dédiée, contrairement à notre étude le choix était laissé à l'opérateur entre la voie orale et la voie nasale.

c) Prémédication à visée sédatrice et antalgique.

En néonatalogie, plusieurs équipes ont pu montrer le caractère douloureux de l'intubation classique, que ce soit par évaluation clinique (36) ou conductance cutanée (37). Loin d'être généralisée (38), l'utilisation d'une sédation préalable à une intubation et/ou à un geste nécessitant une laryngoscopie est discutée compte tenu des effets indésirables à court et long terme de l'analgésie (39) (40) (41). Cette dernière facilite néanmoins indéniablement la qualité du geste et sa bonne tolérance tout en garantissant l'absence de douleur et ses conséquences physiopathologiques, telles que l'augmentation de la pression artérielle et intracrânienne, ou bien les bradycardies et désaturations chez le nouveau-né (42) (43) (44).

Concernant LISA, l'enquête européenne (28) montre une absence de sédation dans 52% des centres étudiés. La plupart des essais concernant les méthodes d'instillation moins invasives de surfactant n'utilise pas de sédation, ou bien ne le précise pas (45). L'atropine est quant à elle fréquemment utilisée (46). Des études ont suggéré un retentissement potentiel de la kétamine utilisée à injections répétées ou prolongées (47) sur le développement cérébral du nouveau-né prématuré (neurodégénérescence, troubles du comportement, troubles alimentaires). Ces effets sur le développement neurologique n'ont pas été retrouvés dans l'étude de 2018 de l'équipe d'Amiens chez des anciens prématurés à l'âge de 1 et 2 ans (48) ayant reçu de 1 à 5 mg/kg de kétamine.

La posologie utilisée au CHU d'Angers (0,5 mg/kg renouvelable 1 fois) est inférieure à celle

utilisée dans la majorité des études, limitant le risque d'effets secondaires.

Cette posologie de kétamine, associée à l'atropine, semble en outre permettre une sédation suffisante pour permettre l'antalgie et la réalisation du geste dans de bonnes conditions (49).

L'étude n'a pas montré d'influence de la sédation par kétamine (dont la demi vie est courte) sur la fréquence d'intubation secondaire ( $p=1$ ). Ces résultats concordent avec ceux de Dekker (50), qui ne montraient pas de surrisque d'intubation dans les 24 premières heures après la procédure associant Propofol et LISA (6/23 contre 2/13,  $p$  value = ns).

#### d) Causes éventuelles de non utilisation de LISA

La mise en place d'une nouvelle technique peut être rendue plus compliquée quand elle doit être utilisée dans un contexte d'urgence, lié à une pathologie respiratoire néonatale grave ou nécessitant une prise en charge rapide. Les arguments du manque d'expérience d'une technique qui paraît plus difficile sont retrouvés parmi les centres qui ne pratiquaient pas la technique LISA, que ce soit sur le plan européen ou français.

Le reflux de surfactant est fréquent (près de la moitié des réponses au questionnaire) et est considéré comme une des principales difficultés du geste et donc une limite potentielle à sa diffusion. Or, le reflux de surfactant n'est pas associé à une nécessité de ré-intuber dans les 48h ou même à une moindre efficacité sur la diminution des besoins en oxygène chez les nouveau-nés. Dans la littérature la présence de ce reflux est retrouvée dans 10 à 69% des cas selon les séries et n'est pas associée à la nécessité d'une deuxième instillation de surfactant (46) (28). On peut donc considérer ce reflux comme un épiphénomène lié au faible calibre de la sonde d'administration.

## **B) Validation scientifique**

Un autre argument avancé (cité par plus de la moitié des équipes françaises réticentes à LISA) était l'absence de preuves scientifiques suffisamment solides pour instaurer une telle

technique. Cet argument paraît aujourd'hui dépassé au regard de la littérature extrêmement riche et du retour d'expérience de nombreux centres.

En premier lieu, on peut citer notre étude de 2017 (53) (résumé en annexe 4) qui comparait le groupe des 31 nouveau-nés ayant bénéficié de la technique LISA (« groupe LISA » : le même étudié ici pour analyser la faisabilité) à un « groupe classique » (n=31) traité par l'instillation standard (intubation -instillation – ventilation). Chaque nouveau-né du « groupe LISA » était apparié sur l'âge gestationnel, le sexe et la corticothérapie anténatale à un nouveau-né du «groupe classique». La durée cumulée de ventilation mécanique était significativement moindre dans le « groupe LISA » (1,4 contre 5,3 jours,  $p<0,05$ ), ainsi que la durée de ventilation mécanique la première semaine (0,7 jours contre 1,6,  $p<0,05$ ) et que le taux de dysplasie bronchopulmonaire (6,5% contre 29%,  $p<0,05$ ).

En 2013, Kanmaz et al. montraient une diminution significative du recours à la ventilation mécanique précoce (30% contre 45%,  $p=0,02$ ) et cumulée en hospitalisation (35,6 heures contre 64,1 heures,  $p=0,006$ ), ainsi qu'une diminution de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire (9% contre 17%,  $p=0,04$ ) lors de la procédure LISA cette fois comparée à la technique InSurE (51).

Dans un autre essai de 2014 Göpel et al. ont apparié prospectivement deux groupes d'enfants de 1103 enfants sur l'AG, le sexe, les grossesses multiples, l'APGAR, et le poids de naissance. Un premier groupe étaient constitué d'enfants ayant bénéficié de la procédure LISA, et un second d'enfants n'ayant pas eu la procédure LISA (traité ou non par surfactant). En plus d'une moindre durée de ventilation mécanique, la procédure LISA était associée significativement à une diminution de la dysplasie broncho-pulmonaire (18% contre 12%,  $p=0,001$ ) et une diminution du critère composite dysplasie-décès (21% contre 14%,  $p<0,0001$ ) (52).

Enfin, une méta-analyse de 2016 (45) a regroupé 30 essais (incluant des nouveau-nés de

moins de 33 SA, avec détresse respiratoire, comparant au moins 2 parmi 7 stratégies de prise en charge de détresse respiratoire dont LISA) incluant 5598 nouveau-nés. Elle a permis de mettre en évidence une association entre le recours à la procédure LISA et une diminution de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire (OR 0,53 ; IC95% 0,27-0,96), des décès (OR 0,52 ; IC 0,27-1,02) et du critère composite décès-dysplasie broncho-pulmonaire (OR 0,49 ; IC 0,30-0,79) et considère ainsi la technique LISA comme la meilleure stratégie thérapeutique de la MMH.

A la suite de ces publications et notamment de cette méta analyse, la mise à jour de l'European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome (19) recommande LISA comme alternative à la procédure InSurE lorsque l'unité possède l'expertise requise.

## C) Limites

### a) Questionnaire national

Bien que le taux de réponse au questionnaire ait été de deux tiers des unités de néonatalogie de niveau III en France, il reste que les pratiques de 33% des centres n'étaient pas connues. Il est vraisemblable que les centres non-répondeurs représentent davantage ceux ayant peu ou pas d'expérience de la technique LISA et que les équipes familiarisées avec cette technique sont surestimées par le chiffre de 52%. Comme pour toutes les études de ce type, les réponses de la personne qui reçoit et complète le questionnaire ne reflètent pas forcément l'opinion ou les habitudes de l'ensemble de l'équipe. On peut ainsi facilement concevoir qu'en l'absence de protocole consensuel, les modalités d'administration de surfactant soient laissées à la liberté du prescripteur.

### b) Pratique locale

Concernant, la faisabilité, notre étude de pratique locale au sein d'une équipe ayant déjà ses habitudes de fonctionnement n'est pas obligatoirement transposable à l'ensemble des services de néonatalogie. Par ailleurs, il n'y avait pas de groupe contrôle pour étayer la faisabilité, facilité ou efficacité de la technique LISA. On ne peut donc pas conclure à une supériorité d'une technique par rapport à une autre, mais simplement à la réussite de l'introduction d'un nouveau protocole d'instillation de surfactant.

Par ailleurs, dans la mesure où il s'agissait de décisions individuelles les opérateurs ont choisi la méthode moins invasive en fonction de leurs habitudes, de leurs expériences, mais aussi de la gravité de la situation initiale. On peut donc imaginer que les nouveau-nés les plus graves ont été écartés de la technique LISA, ce qui peut enlever un peu de pertinence quand à la tolérance du geste, et l'échec à 48 heures.

### c) Une évolution rapide

Nombre d'études ont été publiées ces dernières années sur le sujet. Aussi, les *consensus*

*guidelines* de 2016 sur le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né mentionnent la possibilité d'utiliser ces méthodes moins invasives d'instillation de surfactant comme une alternative à la méthode InSuRE notamment.

Enfin, une sonde dédiée à la technique LISA a été commercialisée cette année.

Tous ces éléments récents devraient permettre une évolution rapide des pratiques et une généralisation de la technique LISA.

## CONCLUSION :

LISA est une technique récente d'instillation du surfactant. Son caractère moins traumatique (sonde de petit calibre) et l'absence de ventilation mécanique secondaire laissent penser qu'elle pourrait désormais être considérée comme la technique de référence.

Nous avons souhaité évaluer son utilisation en France par l'intermédiaire d'un questionnaire distribué aux 65 équipes de néonatalogie de niveau III en France. Les principaux résultats suggèrent une hétérogénéité tant sur la diffusion de la technique que sur l'aspect pratique en lui-même.

Sa généralisation en France et en Europe se trouve limitée par des arguments souvent subjectifs et par l'absence de standardisation tant pour la procédure que pour le matériel utilisé.

Au-delà de la diffusion du geste, nous avons également voulu évaluer la mise en place d'un protocole pour ce geste, en terme de faisabilité technique, de difficulté, d'efficacité immédiate et de tolérance. Il apparaît, au terme de cette phase d'« apprentissage », que la technique LISA se révèle facilement réalisable, exempte de complications majeures et efficaces.

A terme, après la mise en place d'un protocole et d'un apprentissage progressif, on peut imaginer qu'une généralisation de la technique LISA à l'ensemble des unités de niveau III permette une diffusion à certains centres de niveau II permettant ainsi de diminuer les transferts secondaires de nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 32 semaines d'aménorrhée présentant un syndrome de détresse respiratoire pour qui on pourrait donc surseoir à l'intubation et à la ventilation.

De nouvelles études randomisées à plus large échelle, l'adoption d'un protocole de référence ainsi que la standardisation du matériel utilisé sont autant de facteurs qui devraient aider à la généralisation de cette technique prometteuse.



# Bibliographie

1. Synthèse Instillation de surfactant exogène - [synthese\\_instillation\\_de\\_surfactant\\_exogene.pdf](#)
2. Obert PM. Hyaline membrane disease pathology, etiology and pathogenesis. J Okla State Med Assoc. sept 1953;46(9):248-51.
3. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. AMA J Dis Child. mai 1959;97(5, Part 1):517-23.
4. Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary Surfactant Pathophysiology: Current Models and Open Questions. Physiology. 1 juin 2010;25(3):132-41.
5. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. ARTIFICIAL SURFACTANT THERAPY IN HYALINE-MEMBRANE DISEASE. The Lancet. 12 janv 1980;315(8159):55-9.
6. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1002/14651858.CD007836/abstract>
7. Mazela J, Merritt TA, Gadzinowski J, Sinha S. Evolution of pulmonary surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome and paediatric lung diseases. Acta Pædiatrica. 1 sept 2006;95(9):1036-48.
8. Hillman NH, Polglase GR, Pillow JJ, Saito M, Kallapur SG, Jobe AH. Inflammation and lung maturation from stretch injury in preterm fetal sheep. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. févr 2011;300(2):L232-241.
9. Brew N, Hooper SB, Allison BJ, Wallace MJ, Harding R. Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology. 1 déc 2011;301(6):L917-26.
10. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. Semin Neonatol. oct 2002;7(5):353-60.
11. Schmölzer GM, Pas AB te, Davis PG, Morley CJ. Reducing Lung Injury during Neonatal Resuscitation of Preterm Infants. The Journal of Pediatrics. 1 déc 2008;153(6):741-5.
12. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased Indicators of Lung Injury with Continuous Positive Expiratory Pressure in Preterm Lambs. Pediatr Res. sept 2002;52(3):387-92.
13. Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. Seminars in Neonatology. 1 oct 2002;7(5):379-89.
14. 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. 11 nov 2011;378(9803):1627-34.
15. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual Ventilation with a Few Large Breaths at Birth Compromises the Therapeutic Effect of Subsequent Surfactant Replacement in Immature Lambs. Pediatric Research. sept 1997;42(3):348-55.
16. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 17 oct 2012;10:CD008310.
17. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Laryngeal mask airway surfactant administration for prevention of

morbidity and mortality in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 juill 2011;(7):CD008309.

18. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2011;(3):CD008311.

19. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *NEO.* 2017;111(2):107-25.

20. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatrics.* 2014;14:155.

21. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol.* 3 mai 2007;27(7):422-7.

22. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskr Laeg.* 27 juill 1992;154(31):2136-9.

23. Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr.* févr 2010;222(1):13-7.

24. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, Paoli AGD. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 7 janv 2011;96(4):F243-8.

25. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics.* 1 févr 1999;103(2):e24-e24.

26. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early Extubation and Nasal Continuous Positive Airway Pressure After Surfactant Treatment for Respiratory Distress Syndrome Among Preterm Infants <30 Weeks' Gestation. *Pediatrics.* 1 juin 2004;113(6):e560-3.

27. Dunn MS, Kaempf J, Klerk A de, Klerk R de, Reilly M, Howard D, et al. Randomized Trial Comparing 3 Approaches to the Initial Respiratory Management of Preterm Neonates. *Pediatrics.* 1 nov 2011;128(5):e1069-76.

28. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration—a survey. *Eur J Pediatr.* 1 févr 2017;176(2):147-54.

29. Heiring C, Jonsson B, Andersson S, Björklund LJ. Survey shows large differences between the Nordic countries in the use of less invasive surfactant administration. *Acta Paediatrica.* 1 mars 2017;106(3):382-6.

30. Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr [Internet].* 14 mars 2015 [cité 13 mars 2017];15. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379547/>

31. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq 27$  weeks). *Pediatric Anesthesia.* 1 avr 2007;17(4):364-9.

32. Mohammadizadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract.* 2015;4(1):31-6.

33. Dargaville PA, Kamlin COF, De Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25–28 weeks gestation. *BMC Pediatr.* 27 août

2014;14:213.

34. Fabbri L, Klebermass-Schrehof K, Aguar M, Harrison C, Gulczyńska E, Santoro D, et al. Five-country manikin study found that neonatologists preferred using the LISAcath rather than the Angiocath for less invasive surfactant administration. *Acta Paediatr.* mai 2018;107(5):780-3.

35. lisacath-mentions-legales.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.chiesi.fr/img/prodotti/documenti/lisacath-mentions-legales.pdf>

36. 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.* juill 2010;95(4):F263-266.

37. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* déc 2008;21(6):796-804.

38. Bissuel M, Deguines C, Tourneux P. Enquête nationale sur la prise en charge de la douleur liée à l'intubation trachéale du nouveau-né dans les maternités de niveau III. *Archives de Pédiatrie.* 1 févr 2013;20(2):123-9.

39. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Committee on Fetus and Newborn S on A and PM. Premedication for Nonemergency Endotracheal Intubation in the Neonate. *Pediatrics.* 1 mars 2010;125(3):608-15.

40. Rapid sequence induction is superior to morphine for intubation of preterm infants: a randomized controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798556>

41. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091937>

42. Kelly MA, Finer NN. Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. *J Pediatr.* août 1984;105(2):303-9.

43. Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6723333>

44. Raju TNK, Vidyasagar D, Torres C, Grundy D, Bennett EJ. Intracranial pressure during intubation and anesthesia in infants. *The Journal of Pediatrics.* 1 mai 1980;96(5):860-2.

45. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 9 août 2016;316(6):611-24.

46. 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.* 1 janv 2017;102(1):F17-23.

47. Anand KJS, Soriano SG. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? *Anesthesiology.* août 2004;101(2):527-30.

48. Elalouf C, Le Moing A-G, Fontaine C, Leke A, Kongolo G, Gondry J, et al. Prospective follow-up of a cohort of preterm infants < 33 WG receiving ketamine for tracheal intubation in the delivery room: Neurological outcome at 1 and 2 years. *Archives de Pédiatrie.* mai 2018;25(4):295-300.

49. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatrica.* 1 déc 2013;102(12):e534-8.

50. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, Te Pas A. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016;109(4):308-13.

51. Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 1 févr 2013;131(2):e502-9.

52. 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*. 1 mars 2015;104(3):241-6.

53 La technique LISA (Less Invasive Surfactant Administration) Faisabilité et évaluation des bénéfices thérapeutiques au CHU d'Angers. M BERTRAND 2017 (non publié)

# ANNEXE 1

## Enquêtes sur les pratiques moins invasives d'instillation de surfactant

Nous considérerons trois techniques :

1/Séquence classique de référence : Intubation, surfactant, ventilation, extubation décalée. 2/InSurE (« Intubation Surfactant Extubation ») : Intubation avec sonde « classique », Surfactant, puis Extubation. Méthode « aller et retour »

3/MIST (« Minimally Invasive Surfactant Therapy ») autrement appelé LISA (« Less Invasive Surfactant Administration ») : « intubation » par un dispositif autre qu'une sonde d'intubation, instillation de surfactant, puis retrait.

### 1) Vous êtes :

☐ PU/PH PH

☐ CCA/MCU

☐

### 2) Centre de niveau III :

Indiquez le CH/CHU dans lequel vous exercez.

### 3) Nombres d'années d'exercice en néonatalogie :

☐ <10 ans

☐ 10 – 20 ans

☐ > 20 ans

### 4) Avez-vous l'expérience dans votre équipe de techniques d'administration du surfactant moins invasives que la technique de référence?

☐ InSuRe

☐ LISA

☐ Aucune

☐ Autre :

### 5) Si vous n'utilisez pas la technique LISA, c'est parce que :

☐ Niveau de preuve trop peu élevé

☐ Gain en confort pour l'enfant non flagrant

☐ Taux d'échec élevé (réintubation "classique" secondaire) Geste plus

☐ difficile et/ou plus long

☐ Sonde non adaptée

☐ Mauvaises expériences antérieures

☐ Craintes d'une dégradation de l'apprentissage de l'intubation des internes

**6) Si vous n'utilisez que la technique InSurE en méthode moins invasive, quel est le délai moyen d'extubation?**

- ☐ < 1h quelque soit la FiO2
- ☐ < 1h si FiO2 < 30%
- ☐ dans les 6h
- ☐ au-delà de 6h

**7) Quand utilisez-vous ce type de technique (InSurE, MIST/LISA)?**

- ☐ A chaque fois qu'une administration de surfactant est nécessaire
- ☐ La plupart du temps
- ☐ Uniquement dans certaines indications ciblées
- ☐ Rarement
- ☐ Jamais (envoyer directement le questionnaire si case cochée)

TOUTES les prochaines questions porteront sur la procédure LISA. Répondre uniquement en cas de pratiques- au moins occasionnelles- de la technique LISA.

**8) Avez-vous dans le service un protocole formalisé (indication, procédure détaillée, taille et type de sonde, sédation..) pour la procédure LISA ?**

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Ne sait pas

**9) Pour instiller le surfactant vous utilisez?**

- ☐ Sonde d'aspiration
- ☐ Sonde gastrique
- ☐ Cathéter
- ☐ Autre :

**10) Le geste a-t-il lieu:**

- ☐ Uniquement en salle de naissance
- ☐ Uniquement dans l'unité
- ☐ Les deux

**11) Certaines catégories de poids ou de termes sont-elles d'emblée exclues pour cette technique?**

- ☐ Oui, très faible terme. Précisez (si besoin) : Cliquez ici pour entrer du texte.
- ☐ Oui, faible poids. Précisez (si besoin) : Cliquez ici pour entrer du texte.
- ☐ Oui, nouveau-né proche du terme
- ☐ Oui, détresse respiratoire jugée trop sévère Non,
- ☐ pas de restriction a priori

**12) La sédation est-elle systématique?**

- ☐ Oui
- ☐ Non

**13) Quelle est la sédation utilisée?**

- ☐ Kétamine
- ☐ Sufentanyl
- ☐ Propofol
- ☐ Variable selon opérateur
- ☐ Autre : Cliquez ici pour entrer du texte.

**14) L'introduction du dispositif d'instillation se fait:**

- ☐ Par la bouche
- ☐ par le nez
- ☐ Opérateur dépendant

**15) Quelles sont selon vous les principales difficultés techniques rencontrées au cours du geste?**

- ☐ Mauvaise visualisation du dispositif
- ☐ Manque de rigidité avec difficulté pour guider en intra trachéal le dispositif d'instillation
- ☐ Manque de repère sur le dispositif d'instillation à enfoncer Le
- ☐ reflux du surfactant a l'instillation
- ☐ Mobilisation de la sonde au retrait du laryngoscope

**16) Maintenez-vous une CPAP pendant tout ou partie du geste?**

- ☐ Oui, pendant tout le geste
- ☐ Oui, uniquement a l'instillation
- ☐ Non

**17) Etes-vous d'accord pour dire que sa mise en place nécessite un temps d'apprentissage long qui limite la diffusion au sein de l'équipe?**

- ☐ Tout à fait d'accord
- ☐ Plutôt d'accord
- ☐ Plutôt pas d'accord
- ☐ Pas d'accord du tout
- ☐ Sans opinion
- ☐ Remarque :

**18) Etes-vous d'accord pour dire qu'il s'agit d'une méthode moins traumatique pour l'enfant que la technique de référence?**

- ☐ Tout à fait d'accord
- ☐ Plutôt d'accord
- ☐ Plutôt pas d'accord (Envoyez le questionnaire) Pas
- ☐ d'accord du tout (Envoyez le questionnaire) Sans
- ☐ opinion
- ☐ Remarque :

**19) A quoi attribuez-vous ce moindre traumatisme?**

- ☐ Sédation/analgésie
- ☐ Pas de passage nasale de la sonde
- ☐ Calibre/rigidité moindre de la sonde
- ☐ Rapidité du geste
- ☐ Absence de ventilation mécanique en relai

**MERCI**

## Annexe 2

### LISA : Less Invasive Surfactant Administration

#### 1) Pour quels enfants ?

##### Détresse respiratoire :

- Diagnostic clinique (Polypnée, Silverman,  $FiO_2 > 30\%$ )
- Diagnostic radiologique (non obligatoire en SdN)
- Prématurité < 34 SA

#### 2) A quel moment ?

##### 1.1. En SdN : pas pour le moment

##### 1.2. Dans l'unité

- CPAP simple ou BiPhasic avec  $FiO_2 > 30\%$

#### 3) Sédation / analgésie

Atropine [1ml=0.25 mg] → 25 µg /kg soit 0.1ml/kg en IV directe

- Kétamine [1ml=5 mg] → 0.5 mg /kg soit 0.1ml/kg en IV sur 2mn puis rinçage, à renouveler 1 fois si besoin

#### 4) Quel matériel ?

- Plateau intubation habituel (laryngo, pince, ...)
- Sonde aspiration VYGON ch 5 ou 6, marquée (sparadrap ou repère au crayon)
  - o 6.5 cm + poids si procédure oro-pharyngée (commissure labiale)
  - o 7.5 cm + poids si procédure naso-pharyngée (narine)
- 200 mg/kg Curosurf\* préparé dans une seringue adaptée

5) Quelle procédure ?

**1.3. oro-pharyngée**

- Poursuivre la ventilation par CPAP simple ou BiPhasic pendant toute la durée de la procédure d'intubation. Ajuster la FiO2 selon besoins.
- Positionnement de l'enfant
- L'utilisation de la pince de Magill est optionnelle
- Dans le plateau, prendre la sonde avec la pince à ~ 1 cm de son extrémité et positionner l'ensemble pour une préhension facile de la main D
- Introduire et positionner le laryngoscope pour visualiser la glotte
- Prendre l'ensemble pince + sonde
- Introduire la sonde dans la glotte (repère/commissure labiale)
- Retirer le laryngo en maintenant la sonde
- Attendre la stabilisation clinique sous CPAP/VN (bouche fermée)
- Adapter la seringue de Curosurf\* sur la sonde (se faire aider)
- Instiller le Curosurf\* (Chiesi) (sur 1mn environ)
- Purger avec 0.5 ml d'air
- Retirer la sonde

**1.4. naso-pharyngée**

- Positionner l'enfant
- Pré-oxygénation si besoin
- Enlever la CPAP / VN
- Dans le plateau, préparer la sonde et la pince
- Enfoncer la sonde dans la narine (suffisamment loin pour pouvoir être visualisée par la suite)
- Introduire et positionner le laryngoscope pour visualiser la glotte et la sonde
- S'aider de la pince pour introduire (~1.5 cm) la sonde dans la glotte (repère/narine)
- Retirer le laryngo en maintenant la sonde
- Repositionner la CPAP / VN et ajuster la FiO2
- Attendre la stabilisation clinique sous CPAP/VN
- Adapter la seringue de Curosurf\* sur la sonde (se faire aider)
- Instiller le Curosurf\* (Chiesi) (sur 1mn environ)
- Purger avec 0.5 ml d'air
- Retirer la sonde

Comment évaluer la procédure ?

Merci de bien vouloir remplir un exemplaire de la fiche ci-dessous

## Annexe 3

MTST

Etiquette  
enfant

Fiche de recueil d'informations

Médecin :

### Contexte :

- DN :                      AGN :                      Poids N:
- Aide respiratoire :    ☐ OF                      ☐ CPAP                      ☐ VN
- FiO2 :                      pCO2 :
- RP :

### LISA :

- Date / heure :
- Sédation :
  - ☐ Atropine :    µg/kg
  - ☐ Kétamine :    mg/kg (nb :    )
  - ☐ Autre sédation :
- Diamètre sonde : ☐ 5                      ☐ 6                      ☐ Autre
- Utilisation de la pince ☐
- Masque CPAP en place : ☐ oui                      ☐ non
- Sonde gastrique en place :                      ☐ oui                      ☐ non
- Procédure                      ☐ oro-trachéale                      ☐ naso-trachéale
- Durée approximative :
- Surfactant :                      mg/kg

## ANALYSE :

### a) Difficultés rencontrées liées au geste

- Sédation ☐ satisfaisante ☐ insuffisante
- Exposition ☐ facile ☐ difficile
- Visualisation difficile ☐ de la sonde ☐ de la glotte
- Introduction ☐ facile ☐ difficile
- Reflux de surfactant ☐
- Commentaires :

### b) Tolérance de la procédure par l'enfant

- Inconfort ☐ douleur ☐
- Désaturations ☐ non ☐ mineures ☐ majeures
- Bradycardies ☐ non ☐ mineures ☐ majeures
- Apnées ☐ non ☐ mineures ☐ majeures
- Commentaires :

### c) Efficacité de la procédure

- ↓ FiO<sub>2</sub> de + de 10% en 30 mn ☐ oui ☐ non
- FiO<sub>2</sub> 21% en moins de 30 mn ☐ oui ☐ non
- nécessité d'une 2<sup>de</sup> instillation ☐ oui ☐ non
- réintubation :
  - dans les 48h suivantes ☐ oui ☐ non
  - en cours d'hospitalisation ☐ oui ☐ non
- DBP :
  - O<sub>2</sub> ou support vent à 28SA ☐ oui ☐ non
  - O<sub>2</sub> ou support vent à 36SA ☐ oui ☐ non

-

## Annexe 4

### La technique LISA (Less Invasive Surfactant Administration) : Faisabilité et évaluation des bénéfices thérapeutiques au CHU d'Angers.

#### Résumé

**Introduction.** Des techniques moins invasives d'instillation de surfactant pour traiter la maladie des membranes hyalines des prématurés sont cours d'évaluation pour diminuer le recours à la ventilation mécanique (VM) et de prévenir le risque de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Cette étude évalue la faisabilité et l'efficacité de l'une d'elles : la technique LISA (Less Invasive Surfactant Administration).

**Matériels et méthode.** Il s'agissait d'une étude rétrospective mono-centrique. Etaient inclus les nouveau-nés de moins de 34 semaines d'aménorrhées, nés au CHU Angers, traités par surfactant. Deux groupes constitués sur deux périodes successives séparées par l'instauration d'un protocole d'instillation par LISA ont été comparés : un « groupe Classique » traité par l'instillation standard (intubation-instillation-ventilation) puis un « groupe LISA ». Chaque nouveau-né du « groupe LISA » était apparié sur l'âge gestationnel, le sexe et la corticothérapie anténatale à un nouveau-né du « groupe classique ». Le critère de jugement principal était la durée de ventilation mécanique (VM) cumulée pendant l'hospitalisation. Les critères de jugement ont été comparés par les tests du Chi2 et des rangs signés de Wilcoxon. La faisabilité de LISA était étudiée par un questionnaire rempli après chaque procédure.

**Résultat.** De janvier 2014 à avril 2016, 31 enfants ont été inclus dans chaque groupe. La VM cumulée était moindre dans le groupe LISA (1,4 contre 5,3 jours,  $p<0,05$ ), ainsi que la durée de VM la 1<sup>ère</sup> semaine (0,7 jours contre 1,6,  $p<0,05$ ) et le taux de DBP (6,5% contre 29%,  $p<0,05$ ). Le geste était considéré facile (83,9%), bien toléré (Apnée : 22,5%, Bradycardie : 25,8%) et efficace (19,3% de ré-intubation à 48h).

**Conclusion.** La procédure LISA est simple et sans risque majeur pour le nouveau-né. Elle permet un bénéfice direct sur la durée de ventilation mécanique invasive reconnue comme principal facteur de risque de la dysplasie broncho-pulmonaire.

**Instillation de surfactant par la technique LISA : étude de pratiques dans les centres de niveau III en France et faisabilité au CHU Angers**

**RÉSUMÉ**

**Introduction :** La technique LISA (Instillation moins invasive de surfactant) pour traiter la maladie des membranes hyalines des prématurés a montré ses preuves dans la diminution du recours à la ventilation mécanique et dans la prévention de la dysplasie bronchopulmonaire. Aucune étude n'a évalué la diffusion de cette pratique en France.

**Matériel et méthode :** Un questionnaire a été envoyé par courriel en mars 2016 aux unités de néonatalogies de niveau III de France (Métropole et DOM-TOM) pour évaluer quantitativement et qualitativement la diffusion de cette technique. Nous avons par ailleurs évalué la faisabilité de cette technique au CHU Angers avec une fiche d'évaluation remplie après la procédure LISA (selon un protocole validé par l'équipe de néonatalogie du CHU d'Angers).

**Résultats :** Les questionnaires ont été expédiés en mars 2016 et nous avons reçu 44 réponses sur 65 (61% provenaient de CHU contre 39% de CH.). Cette technique était pratiquée par 23 centres sur les 44 qui avaient répondu (52.2%). On retrouvait une hétérogénéité importante dans les centres pratiquant LISA, que ce soit sur le plan de la sédation (45%), de l'existence d'un protocole (55%), du type de sonde utilisé (avec une prédominance de la sonde d'aspiration pour 55%) etc. Les difficultés rencontrées étaient principalement liées à l'absence de repère sur la sonde utilisée (64%) et la présence d'un reflux de surfactant (54%).

Au CHU Angers, Du 15 décembre 2014 au 8 avril 2016, 31 enfants ont été traités par surfactant, selon la technique LISA. L'exposition de la glotte, et l'introduction étaient considérées comme « faciles » dans respectivement 90% et 84%. La médiane de la durée complète du geste était de 6,8 minutes  $\pm$  5,4 minutes (minimum 30 secondes, maximum 30 minutes). Le geste était efficace avec une diminution des besoins en FiO<sub>2</sub> de plus de 10% en moins de 30 minutes 84% des cas, avec un échec à 48h de 19%.

**Conclusion :** LISA apparaît être une technique facile dont la généralisation en France se trouve limitée par des arguments souvent subjectifs et par l'absence de standardisation tant pour la procédure que pour le matériel utilisé.

**BERTRAND Maxime**

**Instillation of surfactant by the LISA technique: study of  
Practices in Level III neonatology in France and Feasibility at CHU  
Angers**

**ABSTRACT**

**Introduction.** The LISA (Less Invasive Surfactant Instillation) technique for treating hyaline membrane disease in premature infants has been shown to reduce the use of mechanical ventilation and to prevent bronchopulmonary dysplasia. No study has evaluated the spread of this practice in France.

**Method.** A questionnaire was sent by e-mail in March 2016 to the French Level III neonatology units (Metropolitan France and DOM-TOM) to quantitatively and qualitatively evaluate the dissemination of this technique. We also assessed the feasibility of this technique at CHU Angers with an evaluation sheet completed after the LISA procedure (according to a protocol validated by the neonatology team of CHU Angers).

**Results:** The questionnaires were sent in March 2016 and we received 44 responses out of 65 (61% came from CHU against 39% from CH.). This technique was practiced by 23 of the 44 centers that responded (52.2%). There was considerable heterogeneity in the centers practicing LISA, whether in terms of sedation (45%), the existence of a protocol (55%), the type of probe used (with a predominance of the probe suction for 55%) etc. The difficulties encountered were mainly related to the absence of reference on the probe used (64%) and the presence of surfactant reflux (54%).

At CHU Angers, from December 15, 2014 to April 8, 2016, 31 children were treated with surfactant, according to the LISA technique. The exposure of the glottis, and introduction were considered "easy" in respectively 90% and 84%. The median duration of the gesture was 6.8 minutes  $\pm$  5.4 minutes (minimum 30 seconds, maximum 30 minutes). The move was effective with a decrease in FiO2 requirements of more than 10% in less than 30 minutes 84% of cases, with a failure at 48 hours of 19%.

**Conclusion :** LISA appears to be an easy technique whose generalization in France is limited by often subjective arguments and by the lack of standardization both for the procedure and for the material used..