

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

Madame Le Professeur Géraldine GASCOIN	Présidente
Monsieur Le Docteur Stéphane LE BOUEDEC	Directeur
Monsieur le Professeur Guillaume LEGENDRE	Membre
Monsieur Le professeur Patrick VAN BOGAERT	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	Gastroentérologue ; 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
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et 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
GUILET 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 hospitalière	Médecine
 	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Biopharmacie	Pharmacie
LAGARCE Frédéric	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LARCHER Gérald	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LASOCKI Sigismond	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Rhumatologie	Médecine
LEGRAND Erick	Chirurgie générale	Médecine
LERMITE Emilie	Réanimation	Médecine
LEROLLE Nicolas	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	 	Médecine
 	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARCHAIS Véronique	Dermato-vénérérologie	Médecine
MARTIN Ludovic	Neurochirurgie	Médecine
MENEI Philippe	Réanimation	Médecine
MERCAT Alain	Anatomie	Médecine
MERCIER Philippe	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PAPON Nicolas	Chimie générale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Pédiatrie	Médecine
PELLIER Isabelle	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PETIT Audrey	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie infantile	Médecine
 	Génétique	Médecine
PODEVIN Guillaume	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PROCACCIO Vincent	Cardiologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
REYNIER Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RICHARD Isabelle	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
RICHOMME Pascal	 	Médecine
RODIEN Patrice	Médecine et santé au travail	Médecine
 	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROQUELAURE Yves	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Thérapeutique	Médecine
 	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
ROUSSELET Marie-Christine	Chimie organique	Pharmacie
ROY Pierre-Marie	Néphrologie	Médecine
SAULNIER Patrick	Hématologie ; transfusion	Médecine
SERAPHIN Denis	Pneumologie	Médecine
SUBRA Jean-François	Pédiatrie	Médecine
UGO Valérie	Pharmacotechnie	Pharmacie
URBAN Thierry	Neurologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire		
VERNY Christophe		
WILLOTEAUX Serge		

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
LACOUEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI 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
PAILHORIES 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 András	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education	Pharmacie
	Thérapeutique	
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE	Médecine Générale	Médecine
Christine		
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSÉ 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 accepter 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 parti 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	Déviation 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 sédative 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'immaturité 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 :
 - o Présence ou non de sédation, et le mode de sédation
 - o Type de sonde utilisée pour instiller le surfactant exogène*
 - o 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

	Sonde utilisée	Nécessité de ventilation invasive	cPAP pendant le geste
Classique	Sonde d'intubation	Oui	Non
InSurE	Sonde d'intubation	Oui (courte durée)	Non
LISA	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 FiO₂ 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

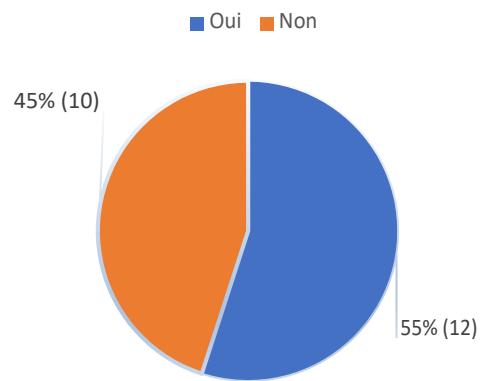


Fig 2. Utilisation d'une sédation

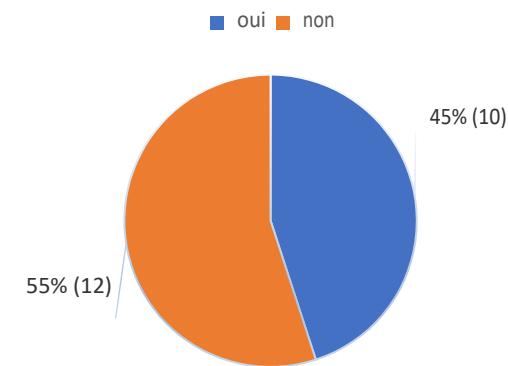


Fig 3. Restriction d'utilisation pour la technique LISA (n=22)

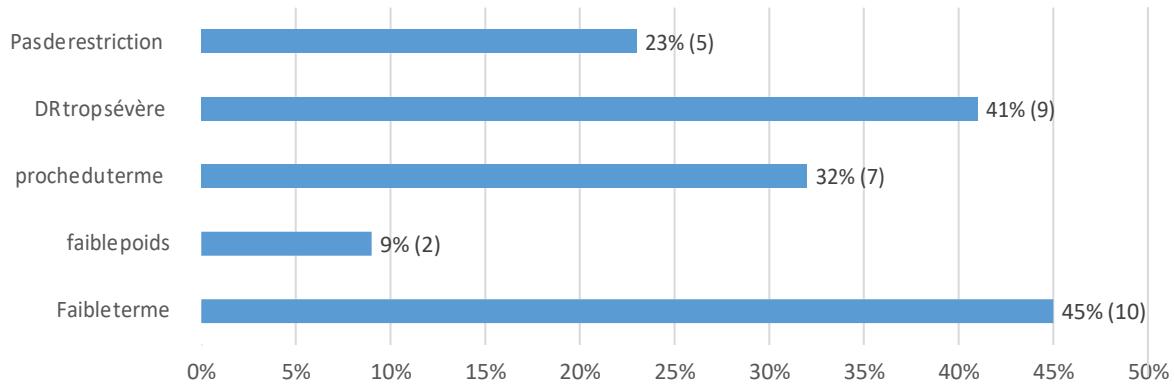


Fig. 4 Voie d'introduction de la sonde

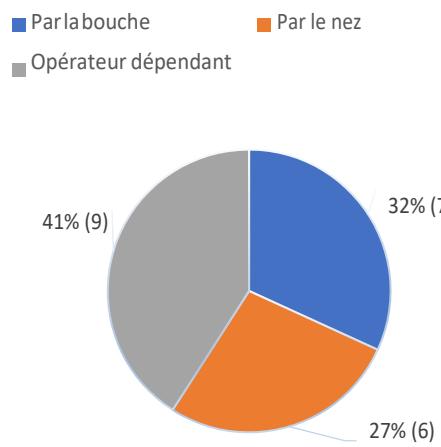


Fig. 5 Type de sonde utilisée

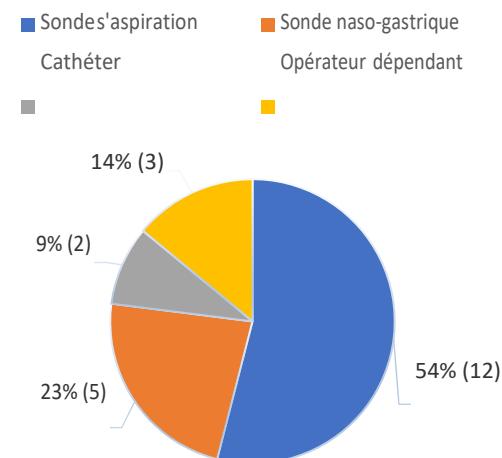
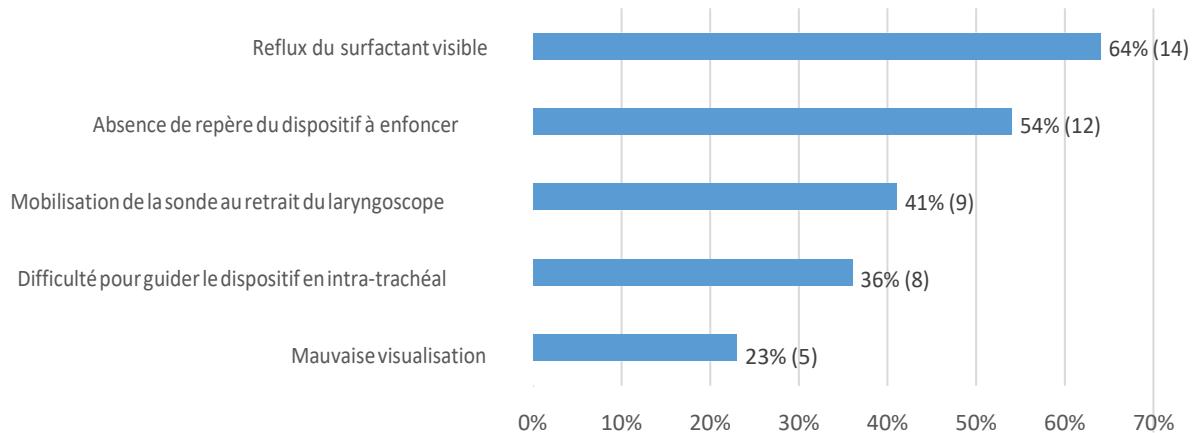


Fig 6. Difficultés au cours du geste (n=22)



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 en 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 répondants.

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 FiO₂ 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 FiO₂ 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 25 μ g/kg.

La FiO₂ moyenne lors de la réalisation du geste était de 37.7% \pm 8.9. La dose moyenne de surfactant instillée était de 199.7 mg/kg \pm 28.5.

b) Faisabilité

La médiane de la durée complète du geste était de 6,8 minutes \pm 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 FiO₂ de plus de 10% en moins de 30 minutes était observée dans 26 cas sur 31 soit 83,9% avec une FiO₂ 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

Groupe LISA		
N = 31		
Nouveau-nés	AG (SA), moyenne ± DS	29,5 ± 2
	PN (g), moyenne ± DS	1271 ± 414
Mode ventilatoire avant le geste	FiO2 (%), moyenne ± DS	37,7 ± 8,9
	Pression positive continue, n (%)	31 (100)
	cPAP, n (%)	24 (77,4)
	VN, n (%)	7 (22,6)
Âge de réalisation (heures), médiane ± EM		3,5 ± 11,4
Durée du geste (minutes), médiane ± EM		5 ± 5,4
Dose surfactant instillée (mg/kg), moyenne ± DS		199 ± 28,5
Sédation	Kétamine/Atropine, n (%)	20 (64,5)
	Kétamine, n (%)	5 (16,1)
	Aucune, n (%)	6 (19,4)
Matériel utilisé	Sonde d'aspiration, 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 Magill, n (%)	23 (74,2)
Voie d'introduction	Orotachéale, n (%)	29 (93,5)
	Nasotachéale, n (%)	2 (6,5)
CPAP⁶ en place lors du geste, n (%)		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.

	Total Groupe LISA, n=31	Pas d'échec à 48h, n= 25	Echec à 48h, n=6	p value
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

	Totale groupe LISA n= 31	Reflux n =16	Absence de Reflux n = 15	P value
Echec à 48h, n (%)	6 (19,4)	2 (12,5)	4 (26,6)	p=0,39
DiminutionFiO2>10%en30 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 sédative 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 tenue 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 bronchopulmonaire (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 se tourner 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 Paediatrica.* 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 ≤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, Erdeve 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 techniques 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 à 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 à l'instillation
- Non

17) Etes-vous d'accord pour dire que sa mise en place nécessite un temps d'apprentissage long qui en 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 traumatisante 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 narinaire 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, $\text{FiO}_2 > 30\%$)
- 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 $\text{FiO}_2 > 30\%$

3) Sédaton / 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 |
| - FiO2 : | pCO2 : | [] VN |
| - RP : | | |

LISA :

- Date / heure :
- Sédation :
 - o [] Atropine : µg/kg
 - o [] Kétamine : mg/kg (nb :)
 - o [] 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

- ↓ FiO2 de + de 10% en 30 mn [] oui [] non
- FiO2 21% en moins de 30 mn [] oui [] non
- nécessité d'une 2^{de} instillation [] oui [] non
- réintubation :
 - dans les 48h suivantes [] oui [] non
 - en cours d'hospitalisation [] oui [] non
- DBP :
 - O2 ou support vent à 28SA [] oui [] non
 - O2 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 1ère 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.

RÉSUMÉ

BERTRAND Maxime

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

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 évaluer la faisabilité de cette technique au CHU Angers avec une fiche d'évaluation rempli 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 le 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 lié à l'absence de repère sur la sonde utilisés (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 FiO₂ 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.

ABSTRACT

BERTRAND Maxime

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

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..