

Thèse pour le doctorat en médecine
Présentée par M. Maxime BERTRAND

Instillation de surfactant par la technique LISA

étude de pratique dans les centres de niveau III en
France et faisabilité au CHU Angers

Sous la direction du Dr Stéphane Le Bouédec (CHU Angers)

Introduction

- ❖ MMH: atteinte pulmonaire fréquente et grave du nouveau-né
- ❖ Incidence: de 5% à 36 SA à 80% pour < 32 SA
- ❖ Physiopathologie: déficit qualitatif et quantitatif de surfactant et donc collapsus alvéolaire
- ❖ Traitement: ventilation en pression positive et instillation de surfactant exogène si insuffisant
- ❖ Gold standard pour l'instillation de surfactant: via sonde endotrachéale à des enfants intubés en ventilation mécanique¹

¹ *Instillation de surfactant exogène – HAS 2006*

Problème

- ❖ Rôle délétère du baro ou volo-traumatisme lié à la ventilation artificielle même de très courte durée sur poumon immature
- ❖ Et bénéfice de pression positive nasale continue

Stratégies visant à éviter la ventilation mécanique: diminution de la mortalité et de la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire chez prématurés²

² *Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis.* Fischer 2013. Pediatrics

Alternatives

- ❖ InSurE: intubation-surfactant-extubation
- ❖ Autres: Nébulisation, masque laryngé, instillation très précoce par ~~voie endotrachéale~~ en 1992³ mais essais randomisés à grande échelle ~~pendant des années 2010~~ pas de ventilation mécanique
 - Mise en place d'une sonde souple en intra-trachéale
 - Instillation surfactant
 - Retrait de la sonde



³ Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. Ugeskr Laeg. 1992

Objectifs

- ❖ Evaluer la diffusion en France de la technique LISA
- ❖ Analyser sa faisabilité a l'échelle locale du CHU Angers

Première partie: Etude de la pratique de LISA
dans les centres de niveau III en France

Méthode

- ❖ Questionnaire envoyé par courriel en mars 2016 aux 65 unités de néonatalogie de niveau III en France
- ❖ 38 CHU/27 CH
- ❖ Formulaire Word de 19 questions à choix multiples

ANNEXE 1

Enquêtes sur les pratiques moins invasives d'instillation de surfactant

1) Vous êtes :

- PU/PH PH
- CCA/MCU
-

2) Centre de niveau III :

Indiquez le CH/CHU dans lequel vous exercez.

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. Répondez uniquement en cas de pratiques au moins occasionnelles- de la techniques

4) Avez-vous l'expérience dans votre équipe de techniques d'administration du surfactant moins invasives que le : 8) Avez-vous dans le service un protocole formalisé (indication, procédure détaillée, taille et type de sonde, sédation..) pour la procédure LISA ?

InSurE

5) Si vous n'utilisez pas la technique

- Niveau de preuve trop peu élevé
- Gain en confort pour l'enfant
- Taux d'échec élevé (réintubation difficile et/ou plus longue)
- Sonde non adaptée
- Mauvaises expériences antérieures
- Crainches d'une dégradation de

Oui

Non

Ne sait pas

9) Pour instiller le surfactant vous utilisez?

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

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

12) La sédation est-elle systématique?

- Oui
- Non

13) Quelle est la sédation utilisée?

- Kétamine
- Sufentanyl
- Propofol
- Variable selon opérateur

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

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 :

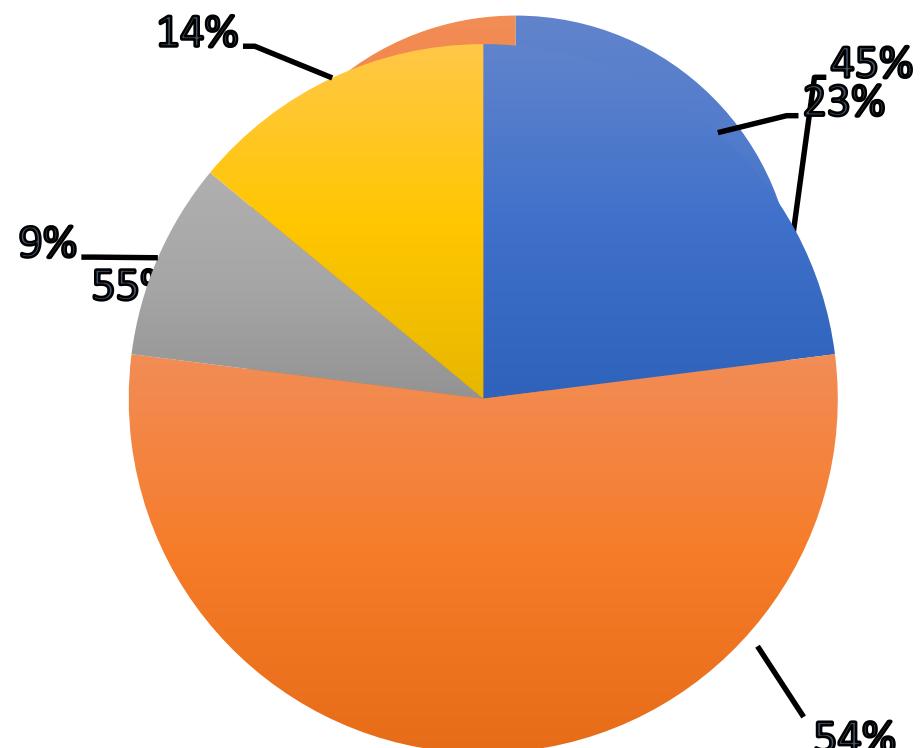
18) Etes-vous d'accord pour dire qu'il s'agit d'une méthode moins traumatique pour l'enfant que la technique de référence?

- Tout à fait d'accord
- Plutôt d'accord
- Plutôt pas d'accord (Envoyez le questionnaire)
- Pas
- Sans

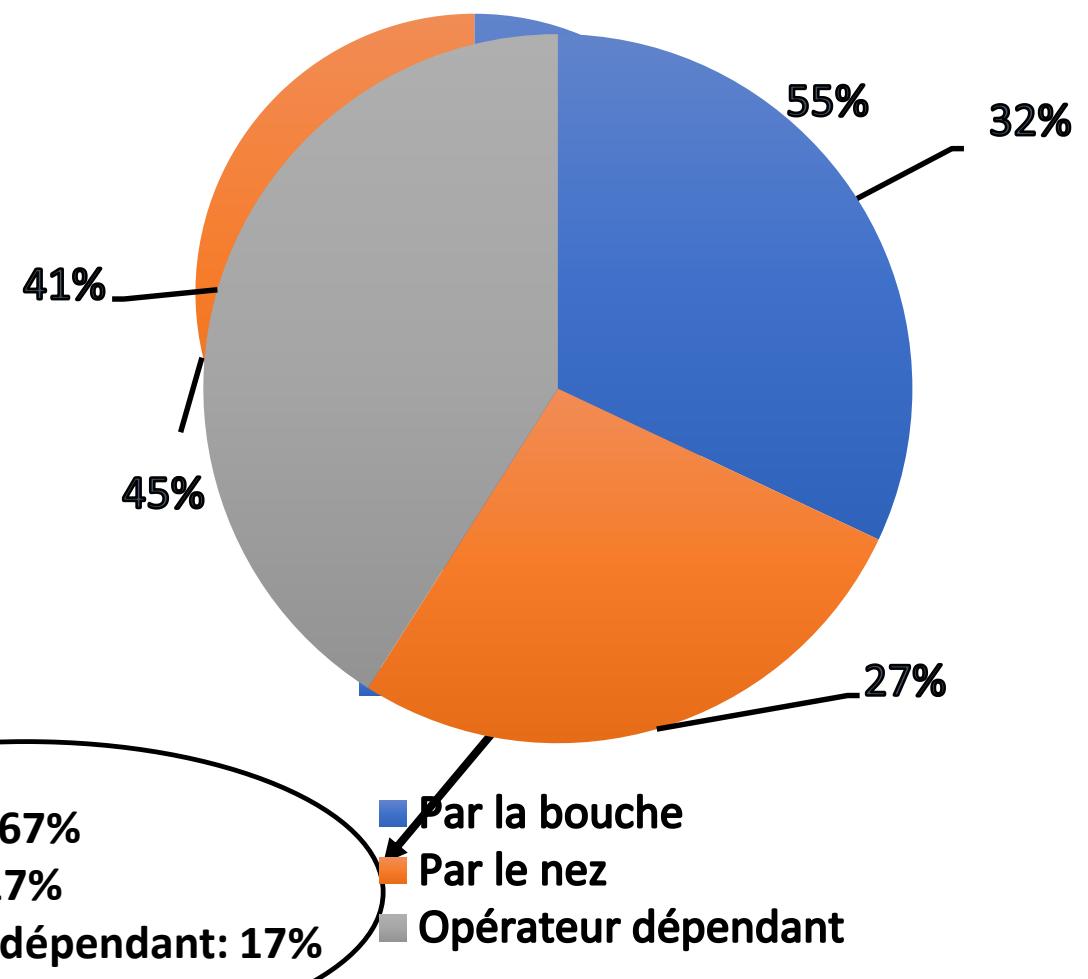
Résultats

- ❖ 44 réponses reçus (68%) dont 71% de CHU et 63% de CH
- ❖ 75% avaient > 10 ans d'expérience (dont 34% > 20 ans) en néonatalogie
- ❖ PH: 68%
- ❖ 95% (42/44) avaient l'expérience de technique moins invasive de surfactant (InSurE/LISA)
- ❖ LISA pratiqué par 52% (23/44) des centres répondreurs (CHU 59% CH 41%)

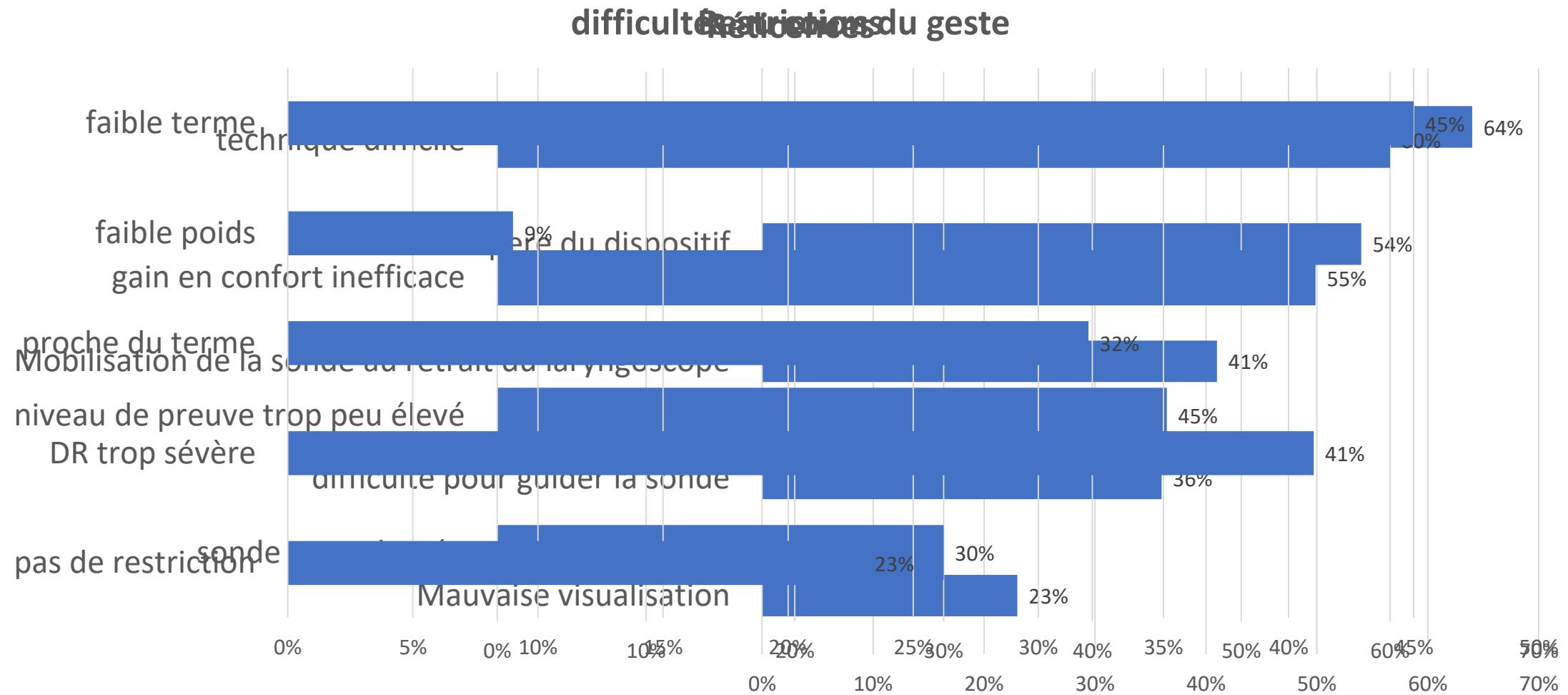
Type de sonde utilisée



Utilisation de sédatifs la sonde



Difficultés, restrictions... et réticences



Deuxième partie: Evaluation de la pratique de
LISA au CHU d'Angers

Patients et méthode

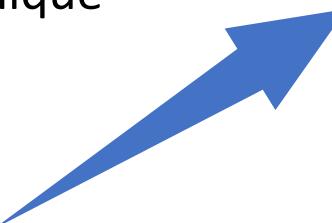
- ❖ Mise en place en janvier 2014 d'un protocole pour l'instillation selon la technique LISA au CHU Angers
- ❖ Evaluation prospective monocentrique, du 15 décembre 2014 au 8 avril 2016
- ❖ 68 nouveau-nés traités par instillation de surfactant
- ❖ Choix laissé au clinicien pour la technique employée



37 selon la technique classique



31 selon la technique LISA



Fiche de recueil pour évaluation:

- Du nouveau né
- De la technique
- De l'efficacité à court et moyen terme

Résultats

Groupe LISA		
N = 31		
Nouveau-nés		
	AG (SA), moyenne ± DS	29,5 ± 2
	PN (g), moyenne ± DS	1271 ± 414
Mode ventilatoire avant le geste	FiO ₂ (%), 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		6,8 ± 5,4
Dose surfactant instillée (mg/kg), moyenne ± DS		100 ± 20,5
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	Orotrachéale, n (%)	29 (93,5)
	Nasotrachéale, n (%)	2 (6,5)
CPAP en place lors du geste, n (%)		28 (90,3)

	Total Groupe LISA, n=31	Pas d'intubation dans les 48h, n= 25	Intubation dans les 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

	Total groupe LISA n= 31	Reflux n =16	Absence de Reflux n = 15	P value
Ré-intubation 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

Troisième partie: Discussion

LISA en pratique (1)

- ❖ Disparité de pratique retrouvée dans enquête européenne de 2017⁴ (51% sur 165 centres) et des pays du nord en 2018⁵ (de 11% à 100%)
- ❖ Hétérogénéité sur le geste en lui-même et sur ses indications⁴
- ❖ Notre étude: Sonde d'aspiration: ½ rigide, introduction facile (En Europe: SNG +++ > KT > SA)
- ❖ Sonde dédiée disponible depuis janvier 2018
- ❖ Facilité du geste retrouvé dans la littérature⁶

⁴ European perspective on less invasive surfactant administration— a survey. Eur J Pediatr. 1 févr 2017

⁵ Survey shows large differences between the Nordic countries in the use of less invasive surfactant administration. Acta Paediatrica. 1 mars 2017

⁶ A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. BMC Pediatr - . 14 mars 2015

LISA en pratique (2)

- ❖ Laryngoscopie : geste douloureux (\uparrow PA et PIC, BC et désat)
- ❖ Sédation peu utilisée sur le plan européen et français
- ❖ Effets indésirables à court et moyen terme de l'analgésie (notamment de la kétamine)?
- ❖ Non retrouvé⁶ aux posologies utilisées par le CHU Angers (0,5 mg/kg)
- ❖ Pas d'influence de la sédation par Kétamine sur nécessité d'intubation secondaire retrouvée aussi dans littérature
- ❖ Reflux de surfactant: 10 à 69% selon les études, non associé à nécessité d'une deuxième instillation

⁶ 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

Validation scientifique

- ❖ Diminution durée cumulée VM retrouvée chez dans études contrôlées randomisées
 - ❖ *Kribs*⁷ 2015: 5 Vs 7 jours, p=0,03 (LISA Vs Classique)
 - ❖ *Kanmaz*⁸ 2013: 35,6 Vs 64 heures, p=0,006 (LISA Vs InSurE)
- ❖ La DBP:
 - ❖ *Göpel*⁹ 2015: 12 Vs 18%, p=0,0001
- ❖ DBP/décès:
 - ❖ Méta-analyse¹⁰ de 2017: OR 0,49 ; IC95% (0,30-0,79) (LISA Vs Classique)
- ❖ Tendance à durée inférieure de VNI? Retrouvée chez *Kanmaz*⁹

⁷ Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Kribs*. JAMA Pediatr. 2015

⁸ Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Kanmaz*. Pediatrics 2013.

⁹ Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infant. *Göpe* 2015.

¹⁰ Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. *Isayama*. 2017

Limites

- ❖ Questionnaire national: quid des 33% de non-répondeur?
- ❖ L'évolution rapide d'une technique à la diffusion récente
- ❖ Etude de faisabilité locale

Conclusion

- ❖ Hétérogénéité tant sur la diffusion que sur l'aspect pratique du geste
- ❖ Technique facilement réalisable, exempte de complications majeures et efficace
- ❖ Généralisation limitée par des arguments subjectifs et absence de standardisation
- ❖ Généralisation aux centres de niveau III ?
- ❖ Nécessité d'un protocole standardisé et de nouvelles études à larges échelles

MERCI