



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 mécanique<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *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 prématurés<sup>2</sup>

<sup>2</sup> *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 1992<sup>3</sup> mais essais randomisés à grande échelle pendant les années 2010
- ❖ LISA: Pas de ventilation mécanique
  - Mise en place d'une sonde souple en intra-trachéale
  - Instillation surfactant
  - Retrait de la sonde

<sup>3</sup> *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. Répondre uniquement en cas de pratiques -au moins occasionnelles- de la technique

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

☐ 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 long)
- ☐ Sonde non adaptée
- ☐ Mauvaises expériences antérieures
- ☐ Craintes d'une dégradation de

#### 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 :



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 a 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 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 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

atisme?

;

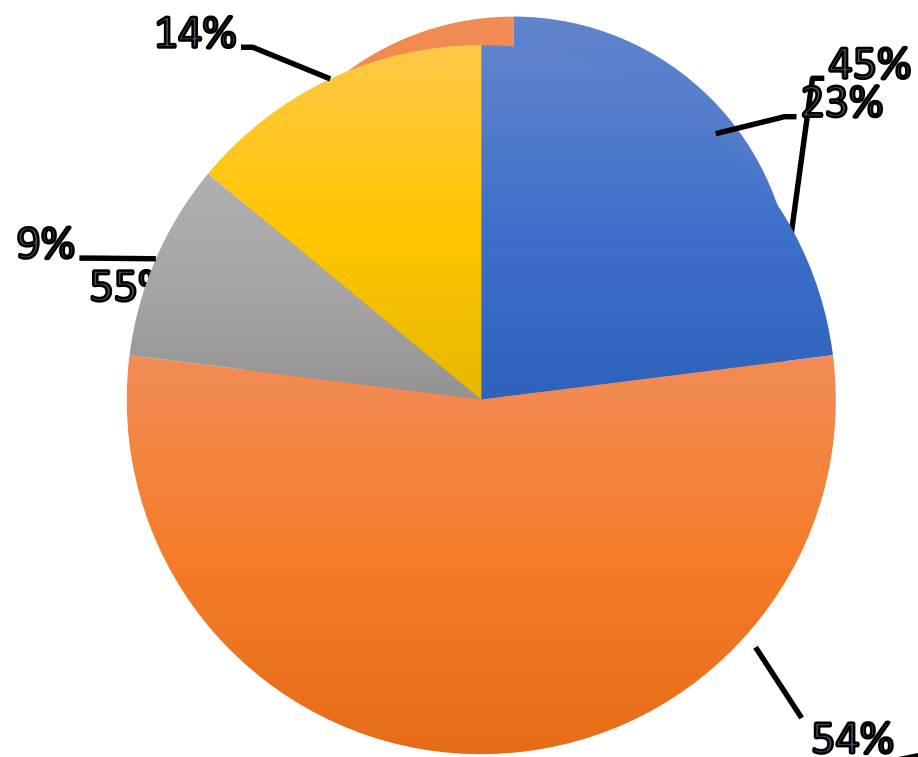
relai

;

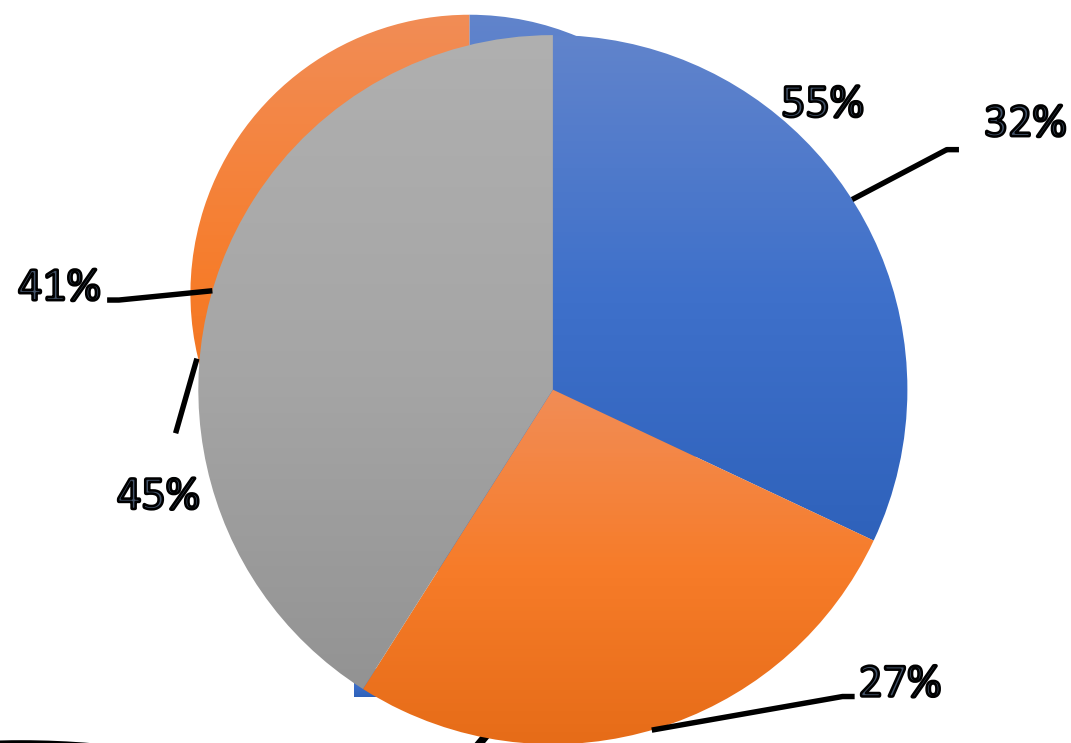
# Résultats

- ❖ 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 répondants (CHU 59% CH 41%)

Existence d'un protocole  
Type de sonde utilisée



Utilisation de sédatif  
Voie d'introduction de la sonde



sonde nasogastrique  
Cathéter

sonde d'aspiration  
Opérateur dépendant

Kétamine: 67%

Propofol: 17%

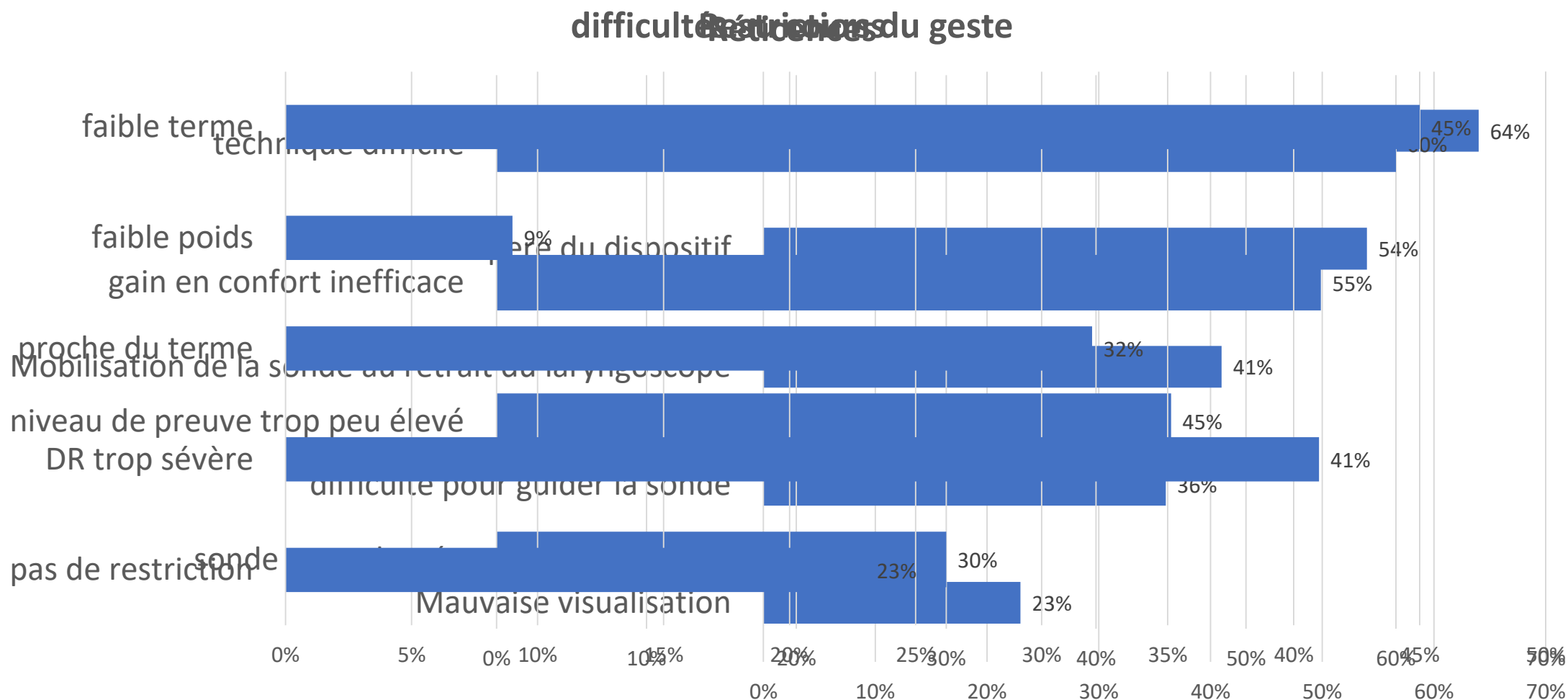
Opérateur dépendant: 17%

Par la bouche

Par le nez

Opérateur dépendant

# Difficultés, restrictions... et réticences



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

# Patients et méthode

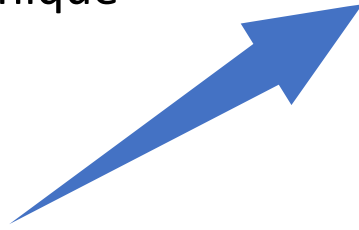
- ❖ Mise en place en janvier 2014 d'un protocole pour l'instillation selon la technique LISA au CHU Angers
- ❖ Evaluation prospective monocentrique, du 15 décembre 2014 au 8 avril 2016
- ❖ 68 nouveau-nés traités par instillation de surfactant
- ❖ Choix laissé au clinicien pour la technique employée



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 $\pm$ DS	29,5 $\pm$ 2
	PN (g), moyenne $\pm$ DS	1271 $\pm$ 414
Mode ventilatoire avant le geste	FiO2 (%), moyenne $\pm$ DS	37,7 $\pm$ 8,9
	Pression positive continue, n (%)	31 (100)
	cPAP, n (%)	24 (77,4)
	VN, n (%)	7 (22,6)
Âge de réalisation (heures), médiane $\pm$ EM		3,5 $\pm$ 11,4
Durée du geste (minutes), médiane $\pm$ EM		6,8 $\pm$ 5,4
Dose surfactant instillée (mg/kg), moyenne $\pm$ DS		199 $\pm$ 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	Orotrachéale, n (%)	29 (93,5)
	Nasotrachéale, n (%)	2 (6,5)
cPAP en place lors du geste, n (%)		29 (93,5)

	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

	Totale 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 2017<sup>4</sup> (51% sur 165 centres) et des pays du nord en 2018<sup>5</sup> (de 11% à 100%)
- ❖ Hétérogénéité sur le geste en lui-même et sur ses indications<sup>4</sup>
- ❖ 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 littérature<sup>6</sup>

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

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

<sup>6</sup> 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 (↑ 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 retrouvé<sup>6</sup> 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

<sup>6</sup> 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*<sup>7</sup> 2015: 5 Vs 7 jours,  $p=0,03$  (LISA Vs Classique)

- ❖ *Kanmaz*<sup>8</sup> 2013: 35,6 Vs 64 heures,  $p=0,006$  (LISA Vs InSurE)

## ❖ La DBP:

- ❖ *Göpel*<sup>9</sup> 2015: 12 Vs 18%,  $p=0,0001$

## ❖ DBP/décès:

- ❖ Méta-analyse<sup>10</sup> de 2017: OR 0,49 ; IC95% (0,30-0,79) (LISA Vs Classique)

## ❖ Tendence à durée inférieure de VNI? Retrouvée chez Kanmaz<sup>9</sup>

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

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

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

<sup>10</sup> *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