

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de la prise en charge respiratoire à la naissance sur  
l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire, chez les prématurés  
nés avant 32 SA au CHU de Lille de juin 2018 à mai 2019.**

Présentée et soutenue publiquement le 07 mai 2020  
à 18 heures au Pôle Formation  
par **Marine QUELENIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Laurent STORME**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE**

**Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Florence FLAMEIN**

---

## **Avertissement**

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »



## Liste des abréviations

BAVU	Ballon autoremplisseur à valve unidirectionnelle
CAOR	Canal Artériel Ouvert et Retentissant
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Information et des Libertés
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPP	Comité de Protection des Personnes
DBP	Dysplasie bronchopulmonaire
ECUN	Entérocolite ulcéro-nécrosante
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Hémorragie intraventriculaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
INSURE	INTubation SURfactant Extubation
LISA	Less Invasive Surfactant Administration
LOS	Late Onset Sepsis
MIST	Minimally Invasive Surfactant Therapy
MMH	Maladie des Membranes Hyalines
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pH	potentiel Hydrogène
RCIU	Retard de Croissance Intra Utérin
SA	Semaines d'Aménorrhée
SDR	Syndrome de Détresse Respiratoire
SE	Surfactant Exogène
VM	Ventilation Mécanique

## Liste des figures

<u>Figure 1</u> : La définition de la nouvelle dysplasie bronchopulmonaire.....	5
<u>Figure 2</u> : La physiopathologie de la nouvelle dysplasie bronchopulmonaire.....	6
<u>Figure 3</u> : Les caractéristiques techniques du Lisacath® .....	15
<u>Figure 4</u> : Le diagramme de flux de l'étude .....	17
<u>Figure 5</u> : La répartition de la dysplasie bronchopulmonaire selon les groupes .....	21
<u>Figure 6</u> : La répartition des complications de la prématurité 1 .....	22
<u>Figure 7</u> : La répartition des complications de la prématurité 2 .....	23
<u>Figure 8</u> : Le délai de sevrage des supports respiratoires selon les groupes.....	24

## Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : La description de la population générale 1.....	18
<u>Tableau 2</u> : La description de la population générale 2.....	19
<u>Tableau 3</u> : Le sevrage respiratoire et le décès .....	19
<u>Tableau 4</u> : Les complications de la prématurité.....	20
<u>Tableau 5</u> : La comparaison du terme entre les sous-groupes LISA .....	25
<u>Tableau 6</u> : Le sevrage, la FiO2 et l'intubation dans le LISA .....	26

## Liste des annexes

<u>Annexe 1</u> : Le protocole LISA au CHU de Lille (pages 1 à 4).....	41
<u>Annexe 2</u> : La lettre adressée aux centres de la périphérie Lilloise, pour récupérer les courriers des patients transférés en postnatal.....	42

# Table des matières

<b>I. <u>Introduction</u></b>	1
<b>1. Les généralités de la prématurité</b>	1
- 1.1. La définition	1
- 1.2. Dans le monde	1
- 1.3. En France	1
- 1.4. Les progrès de la médecine	1
- 1.5. Les complications de la prématurité	2
• 1.5.1. Respiratoires	2
• 1.5.2. Neurologiques	3
• 1.5.3. Cardiaques	3
• 1.5.4. Digestives	3
<b>2. Le surfactant</b>	3
- 2.1. Le surfactant endogène	3
- 2.2. Le surfactant exogène	4
<b>3. La dysplasie bronchopulmonaire</b>	4
- 3.1. L'historique et la définition	4
- 3.2. L'épidémiologie	5
- 3.3. Les facteurs de risques principaux	5
<b>4. Le traitement du syndrome de détresse respiratoire</b>	7
- 4.1. Les recommandations européennes	7
- 4.2. La CPAP	7
- 4.3. L'intubation	7
- 4.4. Les méthodes mini-invasives	7
• 4.4.1. L'historique du LISA	8
• 4.4.2. Le LISA dans le monde	8
• 4.4.3. Le LISA et la littérature	9
<b>5. La mise en place d'un nouveau protocole d'administration du surfactant au         CHU de Lille</b>	9
<b>6. Les objectifs de l'étude</b>	10
- 6.1. L'objectif principal	10
- 6.2. Les objectifs secondaires	10

<b>II. <u>Matériels et Méthodes</u></b> .....	11
1. Le type d'étude .....	11
2. La population .....	11
- 2.1. Les critères de sélections .....	11
- 2.2. La répartition en trois groupes selon la prise en charge initiale .....	11
3. Les modalités de recueil .....	11
- 3.1. La méthode de recueil .....	11
- 3.2. Les données recueillies et les définitions des variables .....	12
• 3.2.1. Les généralités .....	12
• 3.2.2. L'état respiratoire initial et futur .....	12
• 3.2.3. L'évolution et le devenir .....	12
• 3.2.4. La méthode LISA .....	13
4. La méthode LISA .....	13
- 4.1. Le protocole LISA au CHU de Lille .....	13
• 4.1.1. Les critères d'éligibilité .....	13
• 4.1.2. Les contre-indications .....	14
• 4.1.3. Les modalités d'administration du surfactant .....	14
- 4.2. La fiche technique du Lisacath® .....	15
5. L'analyse statistique .....	15
6. L'éthique .....	16
<b>III. <u>Résultats</u></b> .....	17
1. La description de l'étude .....	17
2. Les caractéristiques de la population générale .....	18
- 2.1. Les généralités .....	18
- 2.2. L'adaptation à la vie extra utérine .....	18
- 2.3. Le devenir des prématurés .....	19
3. La comparaison des trois groupes .....	21
- 3.1. La dysplasie bronchopulmonaire .....	21
- 3.2. Les complications de la prématurité .....	22
- 3.3. Le délai de sevrage des supports respiratoires .....	24
4. Le LISA .....	25
- 4.1. Les généralités .....	25
- 4.2. Les échecs .....	25
- 4.3. La sédation .....	26

<b>IV. <u>Discussions</u></b> .....	27
<b>1. Les principaux résultats</b> .....	27
- 1.1. Les généralités .....	27
- 1.2. La dysplasie bronchopulmonaire .....	27
- 1.3. Le canal artériel ouvert et retentissant .....	28
- 1.4. L'hémorragie intraventriculaire .....	28
- 1.5. Le LISA .....	29
• 1.5.1. Les échecs .....	29
• 1.5.2. La sédation .....	29
- 1.6. La répartition des complications .....	30
<b>2. Les propositions d'élargissement</b> .....	31
- 2.1. Réaliser davantage la méthode LISA .....	31
- 2.2. Récupérer les données de suivi à long terme.....	31
- 2.3. L'administration de surfactant en intratrachéal sans laryngoscopie .....	32
<b>3. Les limites de l'étude</b> .....	33
<b>V. <u>Conclusion</u></b> .....	34
<b>VI. <u>Références bibliographiques</u></b> .....	35
<b>Annexes</b> .....	41



# I. Introduction

## 1. Les généralités de la prématurité

### 1.1. La définition

Une grossesse à terme est de 41 semaines d'aménorrhée (SA). La prématurité est définie, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par une naissance avant le terme de 37 SA.

### 1.2. Dans le monde

Dans de nombreux pays, les données concernant la prématurité ne sont pas systématiquement collectées, ce qui rend les estimations mondiales difficiles. L'incidence estimée de la prématurité est de 11,1 pour 100 naissances vivantes en 2010. Il existe des disparités importantes à l'échelle mondiale, avec une moyenne de 5 pour 100 naissances dans certains pays d'Europe du Nord à 18 pour 100 naissances dans certains pays d'Afrique subsaharienne (1). Parmi les 14,9 millions de naissances avant le terme dans le monde, plus d'un million vont décéder des suites directes de leur prématurité (2). Selon l'OMS, les naissances prématurées représentent près de la moitié de la totalité des décès chez les nouveau-nés.

### 1.3. En France

En 2016, le nombre de naissance prématurée était de 7,5 pour 100 naissances vivantes. Ce nombre est en constante croissance, il peut s'expliquer par l'augmentation du nombre de grossesses multiples et de la prématurité provoquée (3). La survie des prématurés est fortement influencée par le nombre de semaines d'aménorrhée (31,2% à 24 SA et à 98,9% à 34 SA). Cette survie ne cesse d'augmenter avec les années. En effet entre 1997 et 2011, la proportion de nourrissons survivant sans morbidité grave a augmenté de 14,4% ( $p < 0,001$ ) entre 25 et 29 SA et de 6% ( $p < 0,001$ ) entre 30 et 31 SA (4).

### 1.4. Les progrès de la médecine

Le devenir respiratoire des prématurés a été clairement amélioré dans les années 1990 (5), avec le développement de la corticothérapie anténatale, l'amélioration de la ventilation et la généralisation de l'utilisation du surfactant.

La corticothérapie anténatale accélère in utero la maturité fœtale, réduisant ainsi notamment l'incidence de la maladie des membranes hyalines / du syndrome de détresse respiratoire et de l'hémorragie intraventriculaire (HIV) (6).

Le développement de la ventilation non invasive, avec l'émergence de la Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) permet d'éviter l'intubation dans certaines situations (7). La ventilation mécanique (VM), correspondant à une assistance respiratoire par un ventilateur, est un facteur de risque potentiellement modifiable de la dysplasie bronchopulmonaire (8).

L'administration de surfactant exogène (SE) réduit considérablement la mortalité et la morbidité respiratoire des prématurés (9). En effet, l'insuffisance respiratoire consécutive à un déficit en surfactant est une cause majeure de morbidité et de mortalité de ces nouveau-nés (10).

#### 1.5. Les complications de la prématurité

Elles sont multiples et en lien avec l'immaturation de ces différents organes. Dans le cas de l'extrême prématurité, les complications respiratoires et cérébrales sont les plus fréquentes (11).

##### 1.5.1. Respiratoires

Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) ou la maladie des membranes hyalines (MMH), est secondaire à une insuffisance qualitative et quantitative du surfactant (12). Ce déficit est à l'origine de collapsus alvéolaires responsables de shunt droit gauche intrapulmonaire et d'une hypoxémie associée à un effondrement majeur de la compliance pulmonaire. Selon la Haute Autorité de Santé, le SDR touche préférentiellement les très grands prématurés (80 % des moins de 28 SA) avec une incidence diminuant quand le terme augmente.

Le pneumothorax (13) (14) est la présence d'air dans l'espace pleural, il peut nécessiter une exsufflation ou la pose d'un drain thoracique s'il est retentissant.

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est décrite ci-dessous.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (15) se caractérise par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires pouvant évoluer vers une défaillance cardiaque droite.

### 1.5.2. Neurologiques

L'hémorragie intraventriculaire correspond à un saignement dans les ventricules cérébraux (16),(17). Une des caractéristiques du cerveau prématuré est l'immaturité du parenchyme cérébral et des fibres musculaires des artéριοles qui sont à risque de rupture. Ces saignements peuvent être associés à des troubles du développement neurologique (18).

### 1.5.3. Cardiaques

Durant la vie fœtale, le sang passe très peu dans les poumons. Le sang éjecté vers l'artère pulmonaire retourne dans l'aorte par une dérivation appelée le canal artériel. Normalement il se ferme spontanément après la naissance. Certains prématurés conservent ce canal artériel ouvert et celui-ci peut devenir retentissant (CAOR), ce qui peut être à l'origine de diverses complications. La fermeture du CAOR est médicamenteuse et/ou chirurgicale (19),(20).

### 1.5.4. Digestives

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une inflammation et une nécrose de la muqueuse intestinale. C'est une urgence médico-chirurgicale (21),(22).

La perforation digestive (23), est le plus souvent secondaire à une ECUN, elle est parfois isolée.

## 2. Le surfactant

### 2.1. Le surfactant endogène

Le surfactant pulmonaire est indispensable à une fonction respiratoire normale (24). Sa synthèse est sous contrôle multifactoriel et est régulée par un certain nombre d'hormones et de facteurs, notamment les glucocorticoïdes (25). Il est composé principalement de phospholipides (80 à 90 %) mais aussi de protéines (26). Le surfactant est sécrété continuellement dans la lumière alvéolaire par les pneumocytes de type II à partir de 24 SA.

Cette substance tensioactive permet une mécanique ventilatoire, en empêchant l'atélectasie des alvéoles pulmonaires, même en fin d'expiration, permettant de créer une capacité résiduelle fonctionnelle. Son action hydrophobe empêche l'extravasation du contenu capillaire vers l'alvéole, permettant une action anti-œdémateuse. Le surfactant favorise en outre également la défense anti-infectieuse (27).

## 2.2. Le surfactant exogène (SE)

La thérapie par SE joue un rôle essentiel dans le SDR néonatal en améliorant la survie des prématurés (28). Le SE est administré par voie trachéale par le biais habituellement d'une intubation, en association à une ventilation invasive.

Des surfactants d'origine bovine, porcine (29) ou synthétique (30) ont été élaborés et ont prouvé leur efficacité dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire. Le surfactant d'origine animale permet une diminution plus importante du nombre de pneumothorax, et un sevrage plus précoce de la ventilation, que ceux d'origine synthétique (31).

## 3. La dysplasie bronchopulmonaire

### 3.1. L'historique et la définition

La DBP a été décrite par Northway et al., en 1967, comme étant une maladie pulmonaire chronique se développant chez les nouveau-nés prématurés exposés à une ventilation prolongée et à de forte concentration en oxygène (32). Cette description « Ancienne DBP » particulièrement sévère n'est plus rencontrée depuis l'utilisation de nouveaux traitements tels que la corticothérapie anténatale, le SE et des techniques d'assistance ventilatoire moins agressives (CPAP) (33).

La définition communément utilisée aujourd'hui « Nouvelle DBP » date de 2001. Elle se caractérise par la nécessité d'une oxygénothérapie (> 21% d'oxygène) pendant au minimum 28 jours après la naissance, et la sévérité est évaluée à 36 SA en fonction du support ventilatoire et des besoins en oxygène encore nécessaires (34).

Terme	< 32 SA	>32 SA
Définition	Oxygène pendant au minimum 28 jours de vie	
	<b>ET</b>	
<b>Légère</b>	Air ambiant à 36 SA	Air ambiant à 56 jours de vie
<b>Modérée</b>	FiO2 < 30 % à 36 SA	FiO2 < 30 % à 56 jours de vie
<b>Sévère</b>	FiO2 > 30 % ou CPAP à 36 SA	FiO2 > 30 % ou CPAP à 56 jours de vie

Source : D'après Jobe & Bancalari, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001.

Figure 1 : La définition de la nouvelle dysplasie bronchopulmonaire

### 3.2. L'épidémiologie

La DBP est l'une des séquelles les plus fréquentes et les plus graves de la prématurité (35). Elle concerne au moins le quart des enfants nés avec un poids à la naissance inférieur à 1500 g (36). Cette pathologie respiratoire néonatale peut avoir un retentissement pulmonaire (37),(38) et neurodéveloppemental (39) chez les enfants en âge scolaire, et les adultes (40), ce qui justifie un suivi prolongé.

### 3.3. Les facteurs de risques principaux

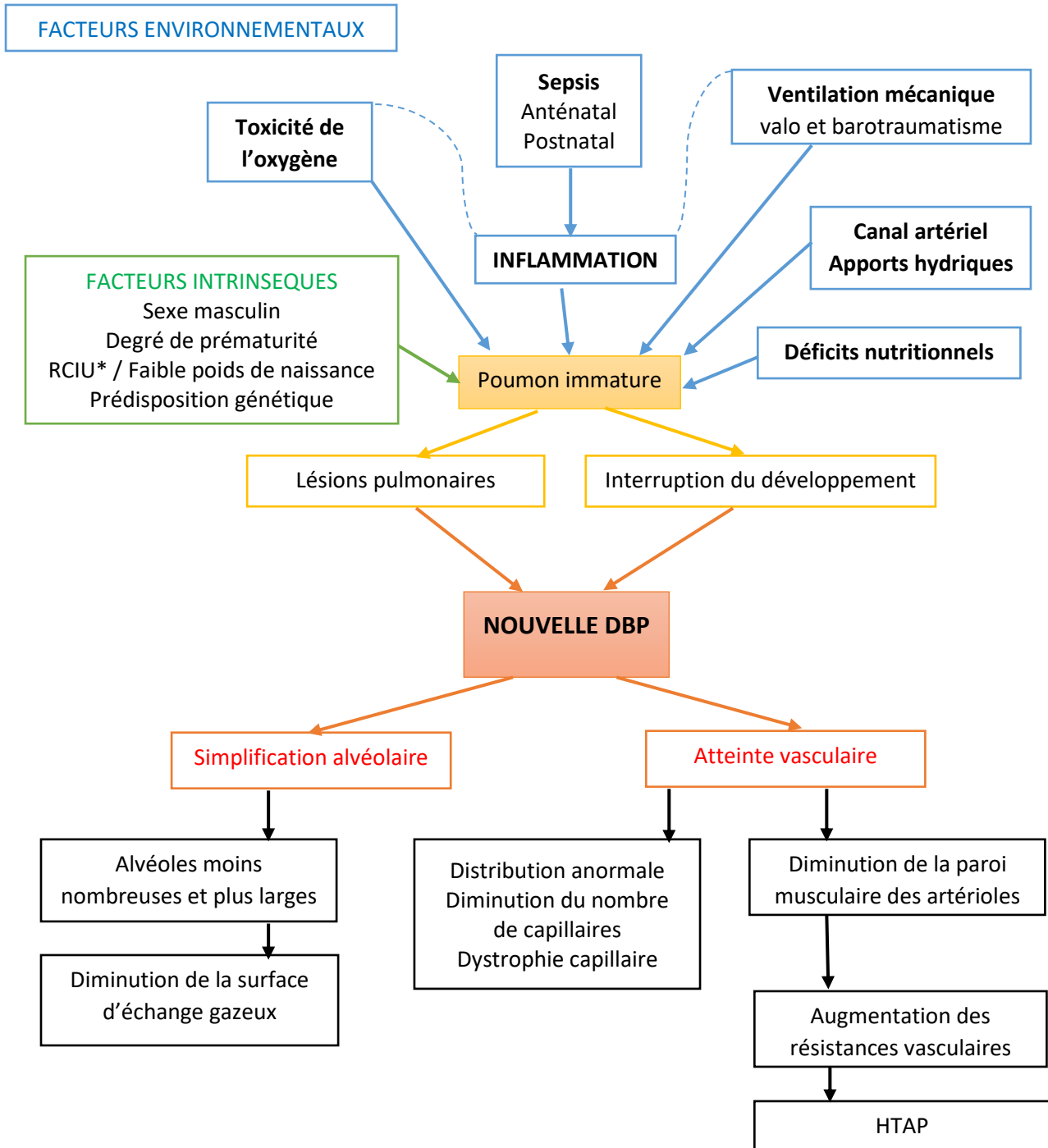
**La prématurité** (4): l'étude française EPIPAGE 2, menée en 2011, retrouvait une incidence de DBP sévère de 25,6 % chez les prématurés survivants nés entre 23 et 26 SA révolues et 4,6 % entre 27 et 31 SA.

**La ventilation mécanique** (8) : par le biais de volo- et baro-traumatisme.

**L'oxygénothérapie** (41) : par le biais de l'hyperoxie avec la production de radicaux libres cytotoxiques.

**Le sexe masculin** (42) : La dihydrotestostérone produite par le fœtus masculin altère la production de surfactant, à la différence de l'œstradiol et de la progestérone qui renforcent la régulation par les glucocorticoïdes de la résorption du liquide alvéolaire (43). Les prématurés de sexe féminin ont donc une meilleure adaptation et un meilleur devenir.

**L'inflammation** anténatale (44): par le biais d'une infection intra-utérine ou post natale, par le biais d'une infection néonatale bactérienne précoce ou d'une infection nosocomiale.



RCIU\* : Retard de Croissance Intra-Utérin

Source: Chess, Seminars in perinatology 2006 et Parker, Seminars in Neonatology 2003 et thèse de Léa Faydi sur la dysplasie bronchopulmonaire chez les grands prématurés à Mayotte, 2017.

**Figure 2** : La physiopathologie de la nouvelle dysplasie bronchopulmonaire

#### 4. Le traitement du syndrome de détresse respiratoire

##### 4.1. Les recommandations européennes de 2019 (45)

« Les bébés atteints d'un syndrome de détresse (SDR) doivent recevoir une préparation de surfactant d'origine animale, si leurs états cliniques s'aggravent et que les besoins dépassent 30 % de fraction inspirée en oxygène avec une pression CPAP d'au moins 6 cm d'eau ».

##### 4.2. La CPAP

La CPAP est un support ventilatoire non invasif permettant de maintenir pendant l'inspiration et l'expiration une pression positive au niveau des voies aériennes, par l'intermédiaire de canules nasales ou d'un masque (46). Le but est d'augmenter la capacité résiduelle fonctionnelle afin d'améliorer l'oxygénation.

##### 4.3. L'intubation

L'intubation est l'introduction d'une sonde dans la trachée afin d'assurer une ventilation mécanique efficace et permet l'administration de médicaments par voie trachéale.

La méthode INSURE (Intubation SURfactant Extubation) permet aux nouveau-nés d'être intubés seulement pendant le temps d'administration de surfactant. Cette stratégie permet d'éviter une ventilation mécanique prolongée, cependant elle n'est pas toujours applicable et connaît des échecs obligeant à réintuber le nouveau-né (47).

##### 4.4. Les méthodes mini-invasives

Les méthodes MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy) sont des techniques d'administration du SE qui émergent. Elles regroupent un ensemble de stratégies qui permettent l'administration de SE en respiration spontanée (48).

Le SE peut être administré :

- par le biais de nébulisation (49),
- à l'aide d'un masque laryngé (50),
- en instillation pharyngée avant la première respiration (51),

- dans la trachée (visualisée par laryngoscopie) par l'intermédiaire d'un fin cathéter, avec retrait de celui-ci après l'administration. Pendant ce geste, le nouveau-né est ventilé en continu par la CPAP (52). Cette stratégie est la méthode LISA (Less Invasive Surfactant Administration).

#### 4.4.1. L'historique du LISA

Dans les années 1980, le suédois Lars Victorin a été le premier à traiter les nourrissons par une intubation de courte durée (au Koweït, où aucun ventilateur néonatal n'était disponible). Après l'intubation, le surfactant était instillé par voie intratrachéale, suivi d'une ventilation au ballon et d'une extubation après un intervalle variable.

En 1992, le néonatalogiste danois Henrik Verder a été le premier à utiliser une sonde gastrique de petit diamètre pour instiller du surfactant lors d'une respiration spontanée. En 2007, Kribs et al. en Allemagne ont mené la première étude observationnelle sur 42 nouveau-nés ayant reçu du surfactant par la méthode LISA. Ils ont rapporté une mortalité de 12% par rapport aux tendances historiques de 35%. Ils ont conclu que cette méthode d'administration du surfactant était une approche réalisable (53).

En 2012, Dargaville et al. en Australie, démontraient une diminution de la nécessité de la ventilation mécanique, ainsi que de sa durée avec la méthode LISA. Des essais cliniques à grande échelle étaient débutés (54).

#### 4.4.2. Le LISA dans monde

En Chine, en 2015, les premières études étaient rassurantes et invitaient à la réalisation d'essais randomisés supplémentaires (55).

Concernant les pays nordiques, en 2015, la méthode LISA était utilisée dans 32% des unités néonatales (56).

En Europe, l'utilisation de cette méthode est très répandue (57), et principalement en Allemagne : entre 2009 et 2012, 1 103 nourrissons ont été traités avec cette méthode dans 37 centres (58).

Quant aux États-Unis, le LISA n'est pas largement utilisé (59).



#### 4.4.3. Le LISA et la littérature

La technique LISA est une approche sûre et non invasive d'administration de surfactant (60),(61). Elle est associée à une survie accrue sans complication majeure (62). Pour les nourrissons atteints de SDR, le LISA réduit les besoins en oxygène et la durée de VM au cours des 72 premières heures de vie (63) (52).

Une diminution significative du décès ou de la dysplasie bronchopulmonaire (64) a été révélée au sein des méta-analyses (65). Concernant les moins de 26 SA, une augmentation du risque de perforation digestive isolée a été décrite (32). Concernant les plus de 32 SA, aucune preuve d'un bénéfice de cette méthode n'a été prouvée (66).

#### D'après les recommandations européennes de 2019 (45)

« Il est raisonnable de recommander le LISA comme méthode optimale d'administration de surfactant chez les nouveau-nés qui respirent spontanément et qui sont stables sous CPAP. »

« La méthode LISA est le mode préféré d'administration de surfactant chez les bébés qui respirent spontanément sous CPAP, à condition que les cliniciens soient expérimentés avec cette technique. »

« Actuellement, il n'existe pas de consensus quant à la question de savoir s'il convient de s'adonner systématiquement à la méthode LISA, chaque néonatalogiste doit décider par lui-même ».

### 5. [La mise en place d'un nouveau protocole d'administration du surfactant au CHU de Lille](#)

Nous savons que le syndrome de détresse respiratoire (SDR) est une complication très fréquente de la prématurité. L'administration de surfactant exogène (SE) en intra-trachéale, est un axe majeur de la prise en charge de ce syndrome. Nous connaissons les facteurs de risque de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP), comme le volo et barotraumatisme lors de la ventilation mécanique (VM). Nous comprenons désormais que la prise en charge initiale de ce SDR peut avoir un impact sur le devenir respiratoire du nouveau-né (avec une évolution possible vers la DBP).

Nous constatons que la méthode LISA est une technique relativement récente, qui a trouvé son efficacité et ses bénéfices.

Dans ce contexte, un nouveau protocole d'administration du SE a été rédigé et mis en place au sein du CHU de Lille en février 2018. Ce protocole permet l'administration de SE par la méthode LISA (qui est une procédure sans VM).

### Annexe 1 : Le protocole LISA au CHU de Lille

Cette étude rétrospective évalue l'impact de la prise en charge respiratoire à la naissance, des nouveau-nés atteints d'un SDR, sur l'incidence de la DBP à 28 jours de vie. Ce travail s'intéresse aux prématurés nés avant 32 SA au CHU de Lille, et admis en réanimation entre juin 2018 et mai 2019.

L'hypothèse principale est que la méthode LISA diminuerait l'incidence de la DBP au sein de cette population.

## 6. Les objectifs de l'étude

### 6.1. L'objectif principal

L'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire à 28 jours de vie des prématurés nés avant 32 SA selon la prise en charge respiratoire à la naissance (CPAP seule, succès de la méthode LISA ou intubation).

### 6.2. Les objectifs secondaires

L'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire modérée à sévère à 36 SA.

L'incidence des comorbidités (le pneumothorax, l'hémorragie pulmonaire, les hémorragies intraventriculaires, l'ECUN, le décès, les infections secondaires, l'HTAP, le CAOR, la perforation digestive, la mise sous inotrope avant 72 heures de vie).

Le délai de sevrage de la CPAP et de tout support (en semaines d'aménorrhée et en jours).

L'analyse de la sédation et des facteurs d'échecs dans le LISA.

## II. Matériels et méthodes

### 1. Le type d'étude

Ce travail de recherche est l'analyse d'une cohorte historique, descriptive, monocentrique, réalisée au CHU de Lille, entre juin 2018 et mai 2019.

### 2. La population

#### 2.1. Les critères de sélection

L'ensemble des prématurés nés au CHU, avec un terme inférieur ou égal à 32 SA et admis en réanimation néonatale de Lille au décours de la naissance, entre le 01 juin 2018 et le 31 mai 2019.

Les prématurés nés à domicile ou au sein d'un hôpital périphérique puis transférés en postnatal dans le service de réanimation à Lille, ont été retirés de cette analyse.

#### 2.2. La répartition en trois groupes selon la prise en charge initiale

L'ensemble des prématurés étaient répartis en trois groupes selon la prise en charge respiratoire initiale. Ce classement rétrospectif était réalisé en fonction de l'appréciation du clinicien au moment de la naissance jusqu'à 48 heures de vie.

Le premier groupe était composé des nouveau-nés ayant eu un support respiratoire par CPAP uniquement.

Le second groupe était composé de nouveau-nés ayant bénéficié de la méthode LISA et pour lesquels cette technique fut un succès (pas d'intubation dans les 48 premières heures de vie).

Le troisième groupe était composé de nouveau-nés ayant été intubés dans les 48 heures de vie, dont les intubations secondaires à un échec de la méthode LISA.

### 3. Les modalités de recueil

#### 3.1. La méthode de recueil

Les données ont été collectées par l'analyse du courrier d'hospitalisation du CHU de Lille, et au besoin par la lecture du dossier médical aux archives. Si des transferts en postnatal avaient été effectués vers des centres de la périphérie Lilloise, les courriers

de ces centres ont été récupérés par mail, par le biais de l'adresse mail sécurisée du CHU de Lille, après l'accord des chefs de services.

Annexe 2 : La lettre adressée aux centres de la périphérie Lilloise, pour récupérer le courrier des patients transférés en postnatal.

### 3.2. Les données recueillies et la définition des variables

#### 3.2.1. Les généralités

- Le nombre de mois écoulés depuis le début du recueil.
- Le sexe, le terme (en SA), le poids de naissance (en grammes).
- Le score d'Apgar (score d'adaptation à la vie extra-utérine allant de 0 = très altéré à 10 = normal), le pH artériel et veineux au cordon ombilical, le taux de lactate sanguin à l'arrivée en réanimation.
- L'administration maternelle d'une corticothérapie anténatale complète, (définie par la réalisation de deux injections par voie intramusculaire chez la mère à plus de 24 heures d'intervalle).

#### 3.2.2. L'état respiratoire initial et futur

- Le soutien respiratoire de la naissance à 48 heures de vie (CPAP uniquement, succès de la procédure LISA ou intubation).
- Le délai de sevrage de la CPAP et de tout support respiratoire (en jours et en SA).
- La présence d'une DBP à 28 jours de vie et d'une DBP modérée à sévère à 36 SA en âge corrigé (correspondant à la persistance d'une oxygénodépendance).

#### 3.2.3. L'évolution et le devenir

- Le décès (avant la sortie d'hospitalisation) ainsi que l'étiologie, le délai en jours et en SA.
- L'hémorragie intraventriculaire gauche et/ou droite (le stade le plus sévère), selon les 4 grades de la classification échographique :
  - Grade I : hémorragie sous épendymaire isolée
  - Grade II : hémorragie intra ventriculaire sans dilatation ventriculaire
  - Grade III : hémorragie intra ventriculaire avec dilatation ventriculaire
  - Grade IV : hémorragie intra ventriculaire avec extension parenchymateuse

- La survenue d'un pneumothorax, d'une hémorragie pulmonaire, d'une perforation digestive, d'un CAOR, d'une ECUN, d'une HTAP nécessitant un traitement.
- La mise sous inotrope dans les 72 premières heures de vie.
- L'infection secondaire ou Late Onset Sepsis (LOS): correspondant à une infection tardive survenant après 48 heures de vie, incluant les bactériémies (hémoculture positive) et les sepsis (antibiothérapie supérieure à 5 jours).

#### 3.2.4. La méthode LISA

- Le lieu de réalisation, la présence de bradycardies ou désaturations pendant la réalisation du geste.
- La dose et le nombre d'injections de kétamine / d'atropine reçus pour la réalisation du geste (mg/kg).
- La fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>) juste avant la réalisation du LISA et après la réalisation du LISA (une fois les besoins en oxygène stables).
- Le délai avant la réalisation de la procédure (en minutes).
- Si échec (intubation dans les 48H suivantes) : l'étiologie, le délai avant l'intubation et l'extubation.

## 4. La méthode LISA

Pour l'apprentissage de la méthode LISA, plusieurs sessions de formations théoriques et pratiques (simulation sur mannequin) ont été organisées en mai 2018.

### 4.1. Le protocole LISA au CHU de Lille

Début février 2018, était écrite la première version du protocole de la méthode LISA au CHU de Lille. Ce protocole de service avait été approuvé par l'ensemble des médecins de la clinique de néonatalogie de Lille (Annexe 1).

#### 4.1.1. Les critères d'éligibilité

Les prématurés  $\leq 32$  SA en ventilation spontanée à J0 avec un support par CPAP (avec une pression expiratoire positive minimum de 6 mmHg). L'indication de l'administration de surfactant dépend du terme et des besoins en oxygène du nouveau-né : FiO<sub>2</sub> > 25 % pour les  $\leq 26$  SA et FiO<sub>2</sub> > 30 % pour les > 26 SA.

#### 4.1.2. Les contre-indications

Cette technique est contre-indiquée, et nécessite par conséquent une intubation, en présence d'un pneumothorax, d'apnée ou hypoventilation, de détresse respiratoire sévère ( $FiO_2 > 60\%$ ) ou d'insuffisance circulatoire.

#### 4.1.3. Les modalités d'administration du surfactant

Dans un premier temps, il est nécessaire de conditionner le prématuré. Les voies aériennes doivent être désobstruées et la CPAP en place. Une voie veineuse périphérique ou un cathéter veineux ombilical doivent être posés et une dose de charge de caféine (20mg/kg) administrée. Le matériel d'intubation est prêt à côté de l'enfant.

Ensuite le nouveau-né est sédaté avec de la kétamine 0,5 à 1 mg/kg en intraveineux lente à renouveler si besoin (toutes les 3 minutes) et de l'atropine 20 µg/kg en intraveineux direct (optionnel).

La CPAP reste en place pendant tout le protocole. Le Lisacath® est préformé en incurvant la partie qui va passer les cordes vocales (permettant de faciliter son insertion lors du geste technique). Lors de l'insertion du cathéter en orotrachéale, le repère à la lèvre supérieure du Lisacath® est 6 + Poids de l'enfant (kg).

Puis le laryngoscope est retiré, la bouche de l'enfant est fermée en maintenant bien le Lisacath® en place. Une seringue de 5 ml à pas-de-vis contenant les 200mg/kg de SE (Curosurf®) + 2 ml d'air est raccordée à l'extrémité du Lisacath®. Le 2nd opérateur instille le contenu de la seringue sur 30 secondes à 3 minutes. Enfin le cathéter est retiré de la trachée puis de la bouche après l'administration.

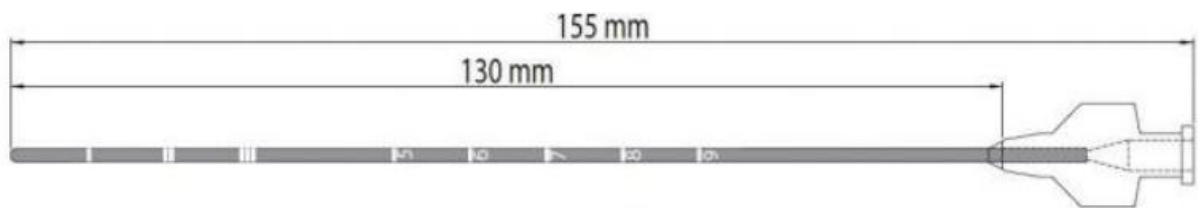
Le lieu de réalisation (salle de naissance / réanimation ) ainsi que la sédation (titrage de la kétamine) étaient laissés à l'appréciation clinique du praticien.

**La méthode était considérée comme un succès s'il n'y avait pas d'intubation dans les 48 premières heures de vie du nouveau-né.**

#### 4.2. La fiche technique du Lisacath®

Le Lisacath® est un cathéter stérile, à usage unique pour instillation endotrachéale par voie orale uniquement, conçue pour l'administration de Curosurf® (SE d'origine porcine) par la technique LISA.

Le Lisacath® a une longueur de 130mm, et un diamètre extérieur de 1.7 mm, Il dispose à son extrémité proximale d'un raccord Luer conforme à la norme ISO 594. A la surface extérieure, correspond des marques qui permettent de voir la profondeur à laquelle le dispositif est inséré.



**Figure 3** : Les caractéristiques techniques du Lisacath®

Source : <https://www.chiesi.fr/img/prodotti/documenti/lisacath-mentions-legales.pdf>

#### 5. Analyse statistique

Les données qualitatives sont présentées en effectifs et en pourcentages. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

Les trois groupes de prise en charge respiratoire à la naissance sont comparés selon des paramètres d'incidence ou de délai, par une régression logistique pour les variables qualitatives et par un modèle linéaire mixte pour les variables quantitatives. Ces analyses sont réalisées avec un ajustement sur l'âge gestationnel.

Ensuite, le succès ou l'échec de la méthode LISA sont comparés sur les facteurs de risques en utilisant les tests du Chi-deux ou du Fisher exact sur les paramètres qualitatifs et par le test du Student ou le test U de Mann-Whitney sur les paramètres quantitatifs.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS® (Statistical Analysis System), version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

## 6. L'éthique

Une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été effectuée en mars 2019.

L'agrément d'un CPP (Comité de Protection des Personnes) n'était pas indiqué puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective concernant un protocole de service, et que le suivi des prématurés s'inscrit dans le cadre des soins courants.



### III. Résultats

#### 1. La description de l'étude

Les données de 141 nouveau-nés prématurés  $\leq 32$  SA ont été recueillies, ce qui a permis de les répartir en trois groupes :

Le premier groupe était composé de nouveau-nés ayant eu besoin d'un support respiratoire par CPAP uniquement : cela concernait 52 prématurés (36,87%).

Le second groupe était composé de nouveau-nés ayant bénéficié de la méthode LISA et pour lesquels cette technique fut un succès : 32 prématurés (22,69%).

Le troisième groupe était composé de nouveau-nés ayant été intubés dans les 48 premières heures de vie : cela concernait 57 prématurés (40,42%), dont 7 secondairement à un échec de la méthode LISA.

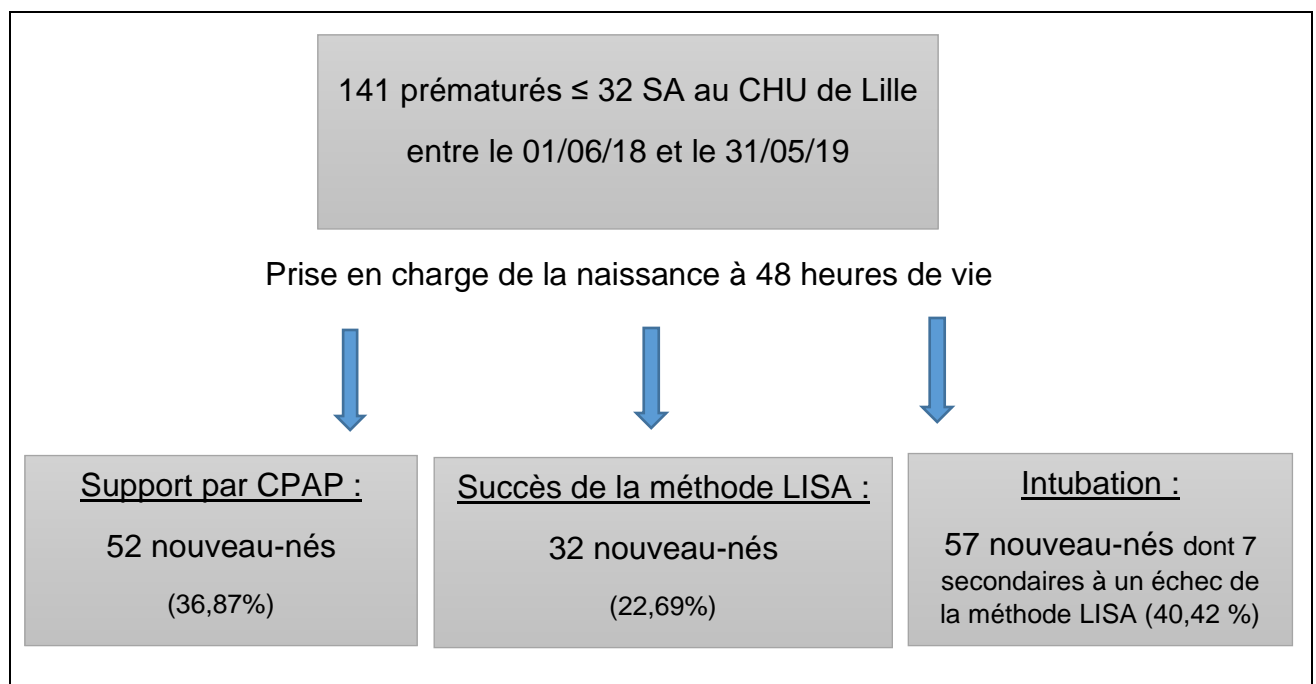


Figure 4 : Le diagramme de flux de l'étude

## 2. Les caractéristiques de la population générale

### 2.1. Les généralités

Le terme moyen au sein de cette population était de 29 SA et 2 jours (médiane à 29 SA et 1 jour), avec un minimum à 23 SA et 6 jours et un maximum à 32 SA et 6 jours.

Le poids moyen était de 1211 grammes (médiane à 1190 grammes), avec un minimum à 484 grammes et un maximum à 2950 grammes.

Le genre était féminin pour 93 prématurés sur les 141 nouveau-nés soit 65,96 %.

### 2.2. L'adaptation à la vie extra-utérine de cette population

Le score d'Apgar à cinq minutes de vie, était en moyenne à 8,1 sur 10, avec un minimum à 0 et un maximum à 10.

Le pH artériel au cordon était à 7,24 en moyenne, avec un minimum à 6,80 et un maximum à 7,53.

Variable	Nombre	Moyenne	Ecart Type	Min.	Max.	Médiane	1 <sup>er</sup> Quartile	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Terme</b>	141	29.02	2.42	23.60	32.60	29.10	27.10	31.10
<b>Poids</b>	140	1205	409.1	484	2950	1190	925	1468
<b>Apgar à 1 min.</b>	135	6.64	3.16	0.00	10.00	8.00	4.00	10.00
<b>Apgar à 5 min.</b>	134	8.11	2.23	0.00	10.00	9.00	7.00	10.00
<b>Apgar à 10 min.</b>	133	9.61	7.81	0.00	10.00	9.00	9.00	10.00
<b>pH* artériel</b>	102	7.24	0.14	6.80	7.53	7.28	7.19	7.33
<b>pH* veineux</b>	96	7.25	0.13	6.87	7.50	7.27	7.20	7.34
<b>Lactate **</b>	75	5.24	3.80	0.30	20.00	4.00	2.50	7.20
<b>Délai intubation ***</b>	53	102.5	339.4	3.00	1920	10.00	6.00	23.00

\* au cordon / \*\* à l'arrivée en réanimation / \*\*\* en minutes

Tableau 1 : La description de la population générale 1

Variable	Fréquence	Nombre données manquantes	Pourcentage
<b>Sexe féminin / masculin</b>	93 / 48	0	65.96 / 34.01
<b>Grossesse unique / multiple</b>	86 / 55	0	60.99 / 39.1
<b>RCIU &lt; 10<sup>ème</sup> percentile</b>	24	0	17.14
<b>Menace d'accouchement prématuré</b>	76	0	53.90
<b>Corticothérapie anténatale complète</b>	115	3	83.33
<b>Accouchement voie basse / césarienne</b>	53 / 87	1	37.86 / 62.14
<b>pH artériel au cordon &lt; 7.15</b>	21	39	20.59
<b>Apgar ≤ à 5 à 5 minutes de vie</b>	18	8	13.53
<b>Mise sous antibiothérapie à la naissance le nouveau-né</b>	101	0	71.63

Tableau 2 : La description de la population générale 2

### 2.3. Le devenir des prématurés

Le sevrage de la CPAP était possible en moyenne à 14,78 jours de vie (soit 32 SA et 2 jours en moyenne en âge corrigé), avec un minimum à 0 jour pour un maximum à 106 jours de vie. Le sevrage de tout support respiratoire (relais en air ambiant), était en moyenne à 24,7 jours de vie (soit 33 SA en moyenne en âge corrigé) avec un minimum à 0 jour pour un maximum à 130 jours de vie.

16 prématurés étaient décédés au sein de cette population (11,51 %), dont treize (soit 81,25 %) dans un contexte de soins palliatifs. Le décès survenait en moyenne à environ 20 jours de vie soit un terme corrigé moyenne de 29 SA et 4 jours.

Variable	Nombre	Moyenne	Ecart Type	Min.	Max.	Médiane	1 <sup>er</sup> Quartile	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Sevrage CPAP (jour)</b>	119	14.78	22.06	0.00	106.0	3.00	2.00	28.00
<b>Sevrage CPAP (SA)</b>	119	31.03	4.39	28.00	43.50	31.30	29.60	32.50
<b>Air ambiant (jour)</b>	97	24.71	29.69	0.00	130.0	9.00	3.00	40.00
<b>Air ambiant (SA)</b>	97	32.93	5.35	29.00	43.00	32.40	31.30	35.00
<b>Décès (jour)</b>	16	19.94	32.91	0.00	140.0	11.00	6.50	18.00
<b>Décès (SA)</b>	16	29.43	5.74	25.40	49.40	27.75	26.75	29.90

Tableau 3 : Le sevrage respiratoire et le décès

La première complication était la présence d'un canal artériel ouvert et retentissant (CAOR), nécessitant une prise en charge médicamenteuse pour 52 prématurés (39,69 %) et chirurgicale pour 2 prématurés (1,53 %).

La seconde était l'hémorragie cérébrale sévère (grade III / IV), qui atteignait 37,23 % des nouveau-nés.

La troisième était la DBP, qui concernait 34,78% à 28 jours de vie\* et de 22,22 % à 36 SA\* des nouveau-nés.

31,21 % des nouveau-nés avait reçu un traitement antibiotique dans un contexte d'infection secondaire.

Variable	Fréquence	Nombre données manquantes	Pourcentage
<b>CAOR traité</b>	54	10	41.22
<b>HIV sévère G et/ou D</b>	51	4	37.23
<b>DBP à 28 jours *</b>	48	3	34.78
<b>Infection secondaire</b> (hémoculture positive ou plus de 5 jours d'antibiotique)	44	0	31.21
<b>DBP à 36 SA *</b>	30	6	22.22
<b>Corticothérapie post natale à visée respiratoire</b>	17	11	13.08
<b>Support inotrope</b> (avant 72 heures de vie)	18	0	12.77
<b>Perforation digestive</b>	9	1	6.43
<b>Hémorragie pulmonaire</b>	7	0	4.96
<b>ECUN traité par médicament / chirurgie</b>	6 / 2	1	4.29 / 1.43

\* ont été retirés de l'analyse les patients décédés et ceux pour lesquels la dégradation n'était pas respiratoire initialement mais entraînant une dégradation respiratoire secondaire.

Tableau 4: Les complications de la prématurité

### 3. La comparaison des trois groupes

#### 3.1. La dysplasie bronchopulmonaire

Oxygénodépendance à 28 jours de vie ( $p = 0,24$ ) :

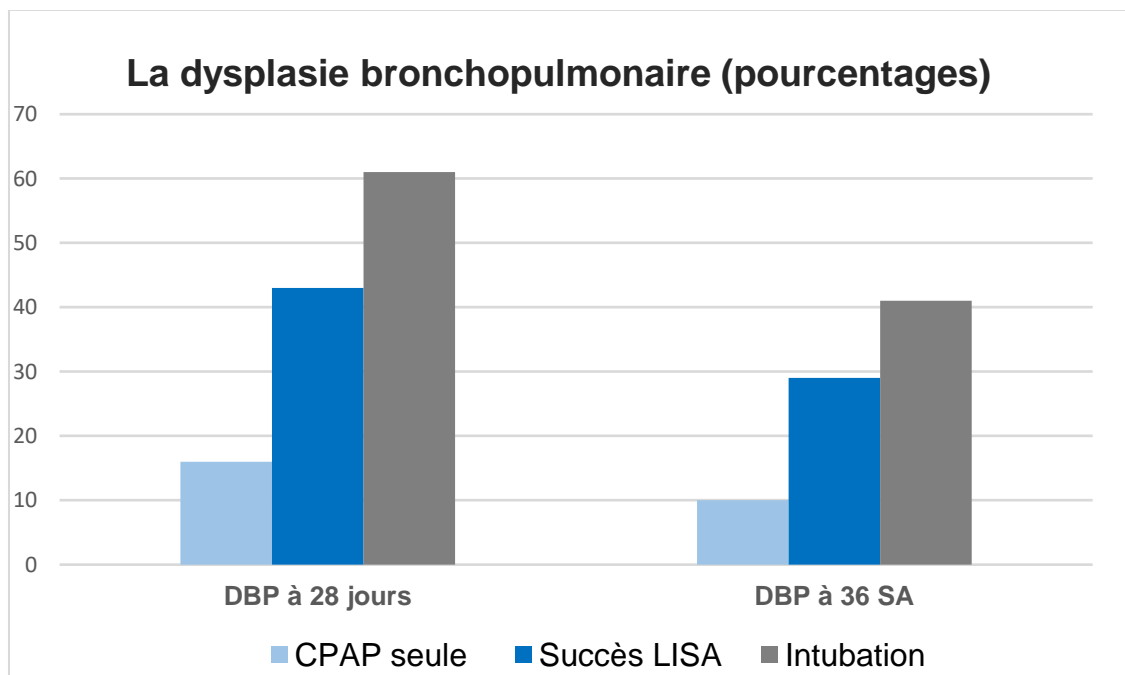
- 16,33 % dans le groupe CPAP
- 43,33 % dans le groupe LISA
- 61,36 % dans le groupe Intubation

Oxygénodépendance à 36 SA ( $p = 0,33$ ) :

- 10,20 % dans le groupe CPAP
- 29,03 % dans le groupe LISA
- 41,03 % dans le groupe Intubation

La DBP à 28 jours de vie est diminuée de 18,03 % entre le groupe intubation et le groupe LISA et de 12 % à 36 SA.

La DBP à 28 jours de vie est diminuée de 27 % entre le groupe LISA et le groupe CPAP et de 18,83 % à 36 SA.



**Figure 5** : La répartition de la dysplasie bronchopulmonaire selon les groupes

### 3.2. Les complications de la prématurité

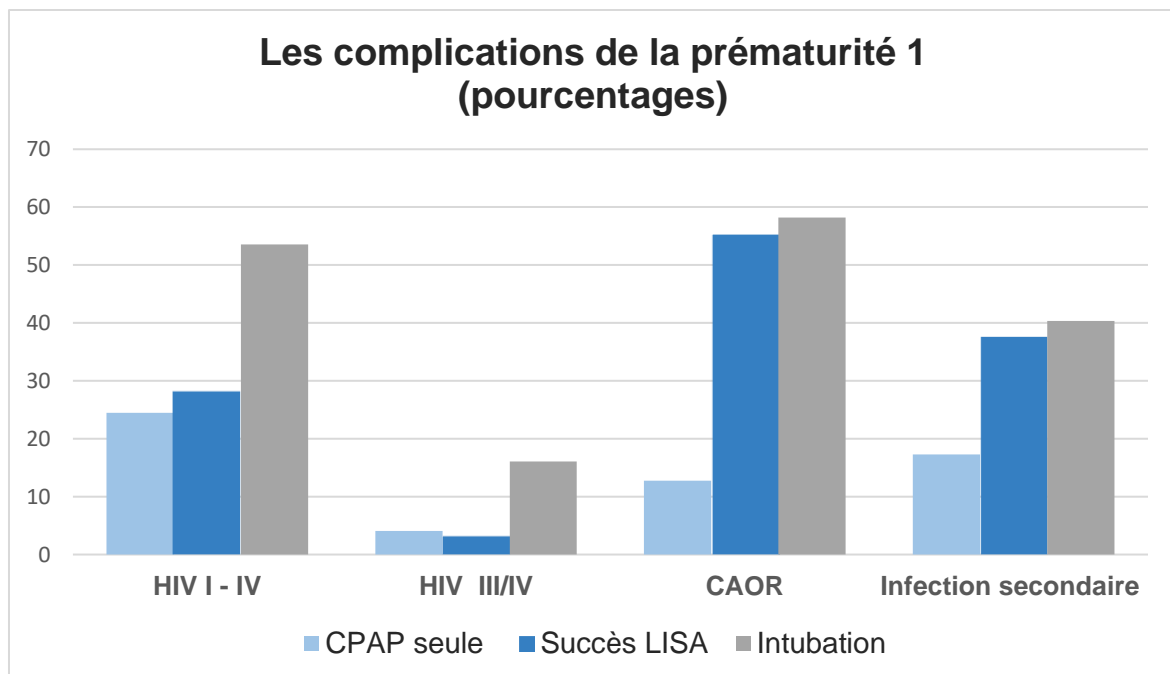
L'hémorragie intraventriculaire (HIV) (grade I à IV) fut une complication pour 24,49 % des prématurés du groupe CPAP; 28,13 % du groupe LISA et 53,57 % du groupe intubation ( $p = 0,33$ ).

Celle-ci fut sévère (grade III/IV), pour 4,08 % du groupe CPAP; 3,13 % du groupe LISA et 16,07 % du groupe intubation ( $p = 0,69$ ).

Pour l'HIV (grade I à IV) gauche, l'analyse statistique était significative ( $p = 0,04$ ).

Le canal artériel ouvert et retentissant a été traité médicalement ou chirurgicalement dans 12,77 % pour le groupe CPAP; 55,17 % dans le groupe succès LISA et 58,18% dans le groupe Intubation. Ce résultat était significatif ( $p = 0,03$ ).

Les infections secondaires ont été décrites dans 17,31 % pour le groupe CPAP; 37,5 % dans le groupe succès LISA et 40,35 % dans le groupe Intubation ( $p = 0,42$ ).



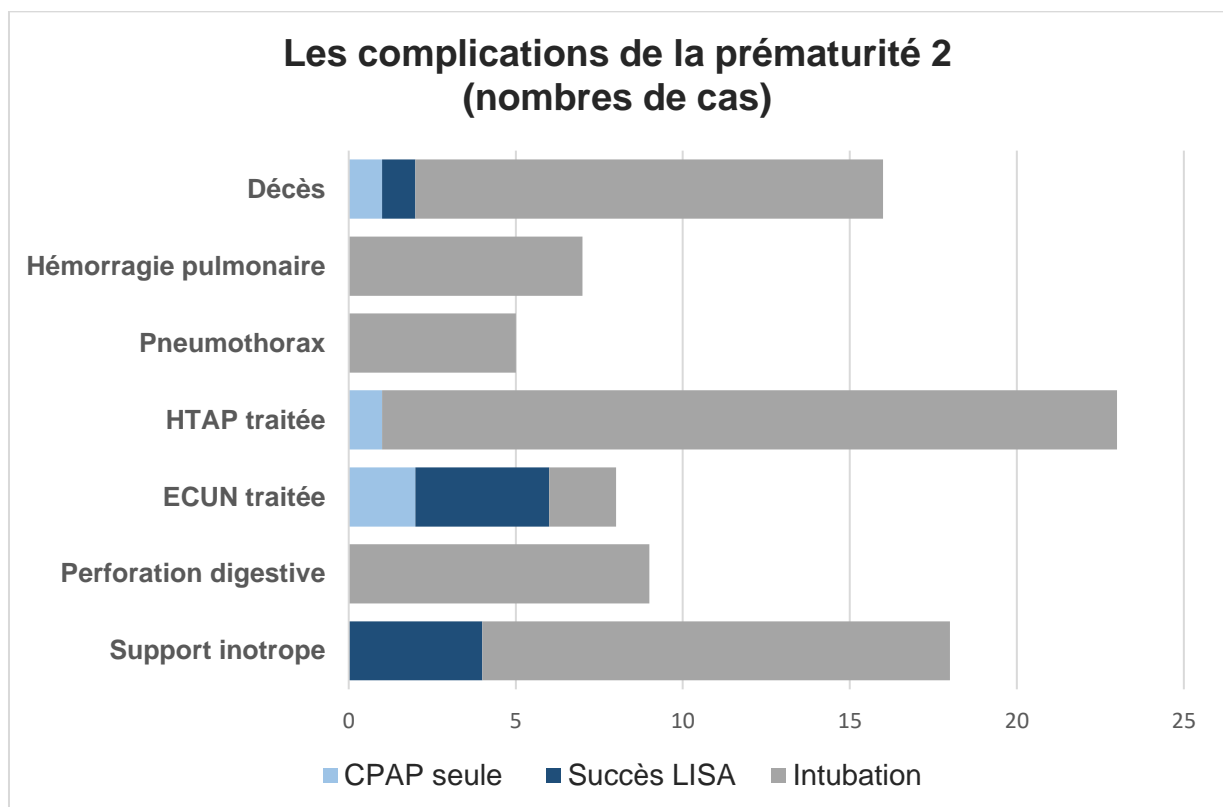
**Figure 6** : La répartition des complications de la prématurité 1

En dehors des infections secondaires, de l'HIV sévère, et de la DBP à 36 SA, 86 complications de la prématurité ont été décrites, dont 73 dans le groupe intubé. Ce qui représentait 84,8 % des complications au sein de ce groupe.

En considérant l'ensemble des complications, 226 complications de la prématurité ont été décrites, dont 153 dans le groupe intubé. Ce qui représentait 67 % de l'ensemble des complications au sein de ce groupe.

Chaque nouveau-né présentait en moyenne 1,6 complications en lien avec sa prématurité.

Concernant l'ECUN traitée médicalement ou chirurgicalement, 2 cas étaient dans le groupe CPAP, 2 autres dans le groupe intubation et 4 cas dans le groupe succès LISA (p=0,15).



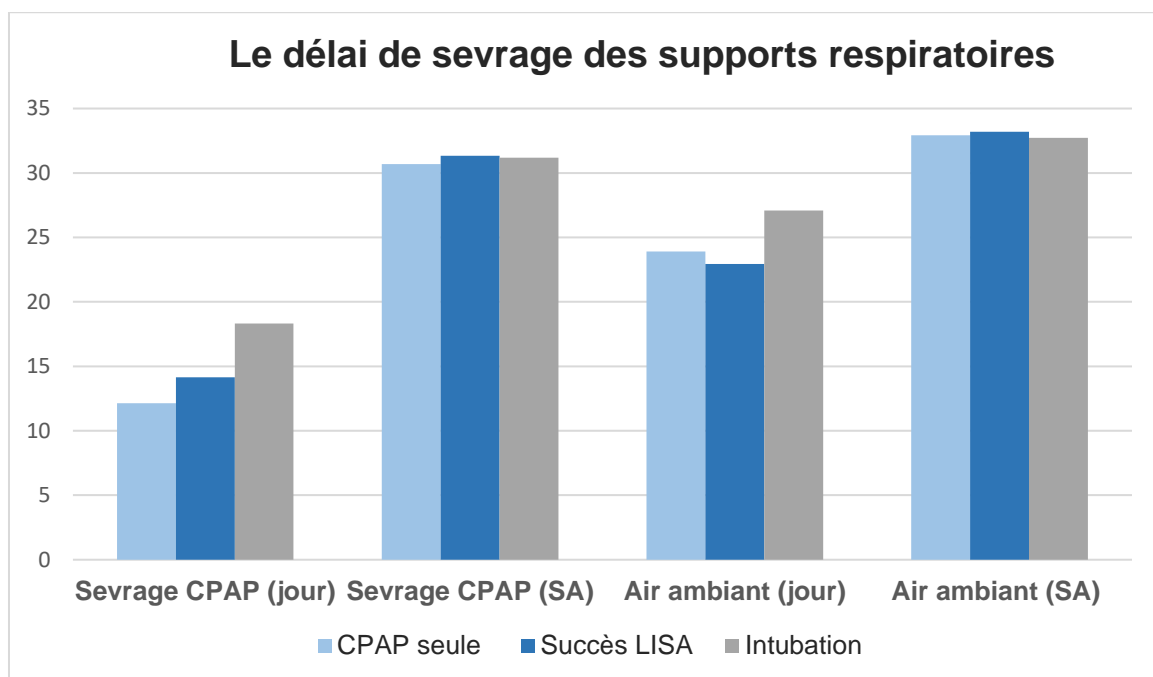
**Figure 7** : La répartition des complications de la prématurité 2

### 3.3. Le délai de sevrage des supports respiratoires selon les groupes

L'intubation était réalisée dans 86 % des cas en salle de naissance.

Le sevrage de la CPAP était possible en moyenne en 12,13 jours au sein du groupe CPAP ; 14,15 jours au décours d'un succès de la procédure LISA et de 18,33 jours pour les prématurés intubés ( $p= 0,33$ ).

Le relais en air ambient était possible en moyenne en 23,9 jours au sein du groupe CPAP ; 22,94 jours au décours d'un succès de la procédure LISA et de 27,1 jours pour les prématurés intubés ( $p= 0,72$ ).



**Figure 8** : Le délai de sevrage des supports respiratoires selon les groupes



## 4. Le LISA

### 4.1. Les généralités

Cette méthode était réalisée en salle de naissance dans 25 % des cas (75 % au sein du service de réanimation). Elle était réalisée à 41,18 % par des internes (58,83 % par des séniors).

La procédure était réalisée dans les 174 minutes (2h54) en moyenne, soit entre 5 minutes de vie et 15 heures après la naissance.

Le LISA a été effectué sur 27,66 % des 141 inclus, parmi ces 39 tentatives, il y avait un succès dans 82,05 % (32 cas).

La fraction inspirée en oxygène diminuait de 9,45 % en moyenne après le geste et de 15 % en médiane (succès et échecs confondus).

### 4.2. L'étude des échecs de LISA

7 nouveau-nés ayant bénéficié de la méthode LISA avaient nécessité une intubation au décours de ce geste.

La première cause d'échec (6 cas) était la majoration des besoins en oxygène au décours de la procédure.

Parmi les non-succès de cette technique, 6 (soit 85,71 %) ont eu lieu pendant les six premiers mois de recueil (juin 2018 à novembre 2018).

Parmi les échecs de cette méthode; 42,86% des prématurés (3 cas sur les 7) étaient non complètement maturés in utéro (corticothérapie maternelle non complète).

Le groupe succès et le groupe échec du LISA étaient comparables sur le terme.

Variable	Nombre	Moy- enne	Ecart Type	Min.	Max.	Méd- iane	1 <sup>er</sup> Quartile	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>LISA échec</b>	7	28.81	1.77	26.50	31.20	28.40	27.30	31.00
<b>LISA succès</b>	32	29.24	1.99	26.00	32.60	28.80	27.50	31.15

Tableau 5 : La comparaison du terme entre les sous-groupes LISA

### 4.3. La sédation

La dose moyenne de kétamine injectée était de 0,68 mg/kg (de 0 à 2 mg/kg) au total pour la réalisation d'un LISA, avec une moyenne 1,16 doses injectées (de 0 à 3 administrations).

L'administration d'atropine a été effectuée dans 47% des cas.

Variable	Nombre	Moy- enne	Ecart Type	Min.	Max.	Méd- iane	1 <sup>er</sup> Quartile	3 <sup>ème</sup> Quartile
<b>Kétamine (mg/kg)</b>	38	0.68	0.58	0.00	2.00	0.50	0.40	1.00
<b>Kétamine (nombre injections )</b>	38	1.16	0.92	0.00	3.00	1.00	1.00	2.00
<b>FiO2 avant LISA</b>	32	40.5	16.06	21.00	100.0	40.00	30.00	40.00
<b>FiO2 après LISA</b>	36	31.1	19.40	21.00	100.0	25.00	21.00	30.00
<b>Délai LISA (minutes de vie)</b>	39	174.0	206.0	5.00	900.0	120.0	45.00	180.0
<b>Délai en min. intubation Echec LISA</b>	6	207.5	209.7	60.00	600.0	127.5	60.00	270.0

Tableau 6 : Le sevrage, la FiO2 et l'intubation dans le LISA

## IV. Discussion

### 1. Les principaux résultats

#### 1.1. Les généralités

Le devenir des prématurés  $\leq 32$  SA semble être influencé par la prise en charge respiratoire de la naissance à 48 heures de vie. Assurément, le soutien respiratoire par une ventilation non invasive (CPAP), l'administration de surfactant exogène par la méthode LISA ou par le biais d'une intubation, impactent le taux de dysplasie bronchopulmonaire à 28 jours de vie au sein de notre étude. En effet, l'incidence de la DBP est réduite de 18 % lorsque le SE est administré par la méthode LISA par opposition à l'intubation. Toutefois, sans différence significative objectivée dans cette étude.

#### 1.2. La dysplasie bronchopulmonaire

Les résultats de notre étude sont corrélables à ceux de la littérature. Au sein de notre population, le taux de DBP à 28 jours de vie était de 34,78 %. Ce qui est superposable aux résultats de cette étude française de 2013, Richard et al. (67), objectivaient un taux de 30,7% au sein des prématurés de moins de 33 SA.

Au sein de ce travail, l'incidence de la DBP à 28 jours était majorée de 27 % entre le groupe CPAP et le groupe LISA (18,83 % à 36 SA). Cette augmentation de la DBP au sein du groupe LISA peut s'expliquer par une sévérité plus importante des prématurés au sein de ce groupe, en effet ces nouveau-nés ont des besoins en oxygène plus importants que ceux du groupe CPAP. Le protocole LISA du CHU de Lille préconise une administration de surfactant pour les nouveau-nés de plus de 26 SA, lorsque les besoins en oxygène dépassent 30 % en CPAP. Cette indication d'administration de surfactant est soutenue par l'European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome de 2019 (45).

En revanche, la DBP à 28 jours était diminuée de 18,03 % entre le groupe LISA et le groupe intubation au sein de notre étude (12 % à 36 SA). Cette réduction de DBP au sein du groupe LISA est largement décrite dans la littérature. Au sein de cette méta-analyse publiée en 2017 (65), qui en analysant des bases de données Medline, Central

et Embase, objectivait que la technique LISA réduisait la DBP à 36 SA chez les survivants ( $p = 0,03$ ). Une étude allemande de Herting et al., publiée en novembre de 2019 (68) suggérait également que le LISA était plus efficace qu'un traitement par intubation en terme de DBP. Une autre méta-analyse de Rigo et al.(69) de 2016, décrivait que le LISA entraînait une diminution du risque de DBP (RR = 0,71 [0,52-0,99] en comparaison à l'intubation pour l'administration du surfactant exogène). Certaines études, comme pour notre travail de recherche, n'objectivaient pas de différence significative. C'est le cas de cette étude publiée en 2018, de Berneau et al. (70), analysant 379 prématurés dont 127 ayant reçu un LISA.

### 1.3. Le canal artériel ouvert et retentissant

Dans le groupe LISA et le groupe intubation, le canal artériel retentissant était significativement plus fréquent que dans le groupe CPAP seule ( $p= 0.03$ ). Ces résultats sont en accord avec la littérature. Au sein de l'étude Klebermass-Schrehof et al.(71) de 2013 était comparé les prématurés jusque 27 SA et 6 jours du groupe LISA au groupe contrôle (CPAP / Intubation). Les prématurés du groupe LISA avait plus fréquemment et significativement un canal artériel persistant ( $p = 0,001$ ). D'après Kumar et al. (72), les nouveau-nés atteints de SDR traités avec du surfactant couraient un risque accru de développer un CAOR.

L'administration de SE semble augmenter l'incidence du CAOR. D'après Heldt et al, (73) c'est en lien avec l'amélioration de la mécanique respiratoire et la chute des résistances vasculaires pulmonaires.

### 1.4. Les hémorragies intraventriculaires

Pour notre population, l'hémorragie intraventriculaire (grade I à IV) fut une complication pour 24,49 % des prématurés du groupe CPAP; 28,13 % du groupe LISA et 53,57 % du groupe intubation. Celle-ci fut sévère (grade III/IV), pour 4,08 % des prématurés du groupe CPAP; 3,13 % du groupe LISA et 16,07 % du groupe intubation

Ces résultats étaient non significatifs ( $p = 0.33 / 0.69$ ). Pour l'HIV (grade I à IV) gauche, l'analyse statistique était quant à elle significative ( $p = 0,04$ ). Nous constatons que l'HIV est principalement au sein du groupe intubé, et que l'HIV sévère est moins fréquente au sein du groupe LISA.

Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature. Helwich et al. (18) en 2017, identifiaient les facteurs susceptibles de majorer le risque d'HIV chez les nouveau-nés prématurés atteints de SDR traités avec un surfactant. Le facteur le plus important qui avait augmenté le risque d'hémorragie était une ventilation mécanique invasive (OR: 2,90, IC 95%: 2,07 à 4,07). Le risque était encore plus accru si la durée de la ventilation mécanique était supérieure à sept jours (OR: 3,02, IC 95%: 2,21 à 4,12). Au sein de l'étude de Hartel et al. (74), en mai 2018, incluant 7533 prématurés jusque 28 SA et 6 jours, dont 2624 ayant reçu du surfactant par la méthode LISA, il était objectivé une diminution significative ( $p < 0,001$ ) des hémorragies intracérébrales de grade II-IV. Klebermass-Schrehof et al. (71), décrivaient également une diminution significative des HIV grade III/IV.

Ces résultats suggèrent que la préservation d'une respiration spontanée lors de la prise en charge d'un SDR peut avoir des effets bénéfiques à vie. Néanmoins aucune de ces études n'avaient l'HIV comme critère principal.

## 1.5. Le LISA

### 1.5.1. Les échecs

Sur les 7 échecs de la procédure LISA, 6 se sont produits durant les six premiers mois des inclusions, potentiellement en lien avec une meilleure pratique de cette méthode au fur et à mesure des mois. O' Donnell et al. en 2006 (75), montraient qu'une plus grande expérience de l'intubation était associée à des taux de réussite plus élevés. Assurément le geste technique de cette méthode est très proche de celui d'une intubation.

### 1.5.2. La sédation

La sédation pendant le LISA au sein de notre population était très variable. Les doses injectées de kétamine étaient entre 0 et 3 mg/kg, réparties en 0 à 3 administrations. L'atropine avait été injectée dans 47,06 % des cas. La plupart des centres allemands, pour les nouveau-nés de moins de 26 SA, pratiquent la première tentative LISA sans analgésie. Des méthodes d'analgésie non pharmacologiques, telles que le positionnement, et/ou le saccharose, sont utilisées (68).

Bourgoin et al. (76), en 2018, objectivaient que l'atropine et la kétamine entraînaient des scores de douleur faibles et des paramètres hémodynamiques stables lors de la sédation du LISA. Cependant, des désaturations prolongées ou une apnée conduisant à une intubation trachéale étaient fréquemment observées (24%).

L'European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome de 2019 (45) « considère comme une bonne pratique d'éviter tout inconfort lors d'une intubation en utilisant un sédatif ou un analgésique tel que le fentanyl, le propofol ou le midazolam. L'utilisation de la sédation à faible dose avant la laryngoscopie pour la procédure LISA est techniquement réalisable, et elle rendra le bébé moins inconfortable mais augmentera le risque d'échec de la CPAP ».

#### 1.6. La répartition des complications

67 % de l'ensemble des complications de la prématurité a été décrite dans le groupe intubé, et à 84,4 % concernant uniquement les complications les moins fréquentes. L'une des explications de ce pourcentage plus élevé au sein de ce groupe peut être que l'intubation est parfois nécessaire pour la prise en charge médicale de ces complications. En effet, l'un des traitements de l'hémorragie pulmonaire est la ventilation mécanique par oscillations à haute fréquence, ce qui permet d'améliorer le taux de survie de ces prématurés (77). Quant à la perforation digestive, une laparotomie exploration rapide augmente le taux de survie (78), celle-ci n'étant possible que si le nouveau-né est sédaté et intubé.

Au CHU de Lille, presque un tiers (31,21 %) des prématurés (jusque 32 SA et 6 jours), ont reçu des antibiotiques pour une infection secondaire. Ce qui représentait la quatrième complication la plus fréquente des prématurés étudiés. Ce pourcentage semble majeur, néanmoins il correspond à la moyenne nationale. Mitha et al., (79) ont analysé l'ensemble des prématurés jusque 32 SA au sein de 9 régions de France (EPIPAGE 2), et ont décrit un pourcentage de LOS (Late Onset Sepsis) de 31 %.

## 2. Les propositions d'élargissement

### 2.1. Réaliser davantage la méthode LISA

Au sein de notre population, 22,69% des prématurés ont été recueillis dans le groupe LISA succès, et 27,65% ont bénéficié de cette méthode (7 échecs). Un prématuré a reçu du surfactant en intragastrique dans un premier temps (échec initial de la procédure), suivi d'un succès de celle-ci lors de la deuxième tentative (il a donc été recensé dans le groupe LISA succès).

En comparant avec cette étude allemande de Hartel et al., (74) en 2018, sur les 7533 inclus, 34,88% avaient reçu un LISA. Potentiellement certains patients de notre étude étaient éligibles à recevoir le surfactant par cette méthode, mais n'en ont pas bénéficié. Il pourrait être intéressant d'en comprendre les raisons. Est-ce par non-connaissance du protocole ou des bénéfices de cette méthode ? Dans le cadre du mémoire de DES (Diplôme d'Etudes Spécialisées) de pédiatrie, une étude complémentaire a été réalisée : « Du chemin clinique à la visite de risque : comprendre les freins à la réalisation de la méthode LISA ». Une possibilité, pour majorer la réalisation de cette technique, serait de réaliser un rappel simple et régulier de la procédure. Différentes stratégies d'enseignement semblent envisageables. Dans ce sens, la page The Lancet sur YouTube propose des vidéos permettant de visualiser et d'apprendre la procédure : <https://www.youtube.com/watch?v=IYf92NN1kV0>

Un autre axe de réflexion serait de diminuer le taux d'intubation en salle de naissance pour les extrêmes prématurés en se basant sur les recommandations actuelles de la réanimation en salle de naissance du nouveau-né prématuré (JIRP : journée interactive de réalités pédiatriques de 2014). Effectivement au sein de ce travail, l'intubation était réalisée dans 86 % des cas en salle de naissance.

### 2.2. Récupérer les données de suivi à long terme

Au sein de ce travail, les données de suivi ont été récoltées au minimum jusque 36 SA en âge corrigé et au maximum jusqu'à la sortie de l'hospitalisation. Il pourrait être intéressant de suivre ces nouveau-nés à plus long terme. En effet, des données non publiées sur le suivi à 5 ans des nouveau-nés ayant reçu du surfactant par LISA, dans la cohorte du réseau néonatal allemand suggèrent une meilleure fonction pulmonaire

et de meilleures propriétés neurologiques / intellectuelles (80), que ceux ayant reçu le surfactant par le biais d'une intubation.

### 2.3. Administration de surfactant en intratrachéal sans laryngoscopie

Les tendances récentes sont à l'administration de surfactant par le biais de mécanismes de moins en moins invasifs, avec l'innovation de l'administration de SE sans laryngoscopie.

Le masque laryngé, qui est un dispositif supra glottique, est l'une des nouveautés. Selon l'étude prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée de Roberts et al. (50) de 2018 : l'administration de surfactant via un masque laryngé avait réduit significativement le taux d'intubation et de ventilation mécanique par rapport aux témoins CPAP seul ( $p = 0.006$ ). Aucun événement indésirable grave n'était associé à la mise en place du masque ou à l'administration de surfactant. En revanche la maîtrise du placement du masque laryngé avait nécessité une formation du corps médical. A cet égard, le LISA l'emporte, car toute laryngoscopie directe est familière aux néonatalogistes, et l'insertion d'un cathéter au travers des cordes vocales ne diffère pas de l'insertion d'un tube endotrachéal. De plus, la méthode du masque laryngé est réalisable si le terme est  $> 28$  SA et le poids  $> 1,2$  kg, par conséquent, un certain nombre de prématurés seraient exclus de cette procédure (81).

Une autre approche de l'administration de SE est la nébulisation du tensioactif (49). Le succès de cette procédure est variable, en raison de dispositifs aérosols entraînant des faibles doses de SE en intra-pulmonaire. Afin de palier à cela, récemment des nébuliseurs à membrane vibrante ont été développés, et le positionnement du dispositif a été perfectionné. Néanmoins, des travaux supplémentaires sont encore nécessaires afin de déterminer la voie d'administration optimale, la quantité à administrer et l'intervalle entre les prises. Minocchieri et al. en 2019 (82) décrivaient une réduction de l'intubation pour la strate 32+0 à 33+6 SA. Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer ces données.



### 3. Les limites de l'étude

Cette étude est observationnelle et rétrospective, correspondant à un niveau C, des recommandations HAS (Haute Autorité de Santé).

Le recueil des données n'a pas été exhaustif, malgré les analyses des dossiers médicaux aux archives, et la poursuite du suivi au sein des hôpitaux de périphérie après des transferts postnatal, ce qui peut être à l'origine d'un biais de données manquantes.

Il n'y a pas de différence significative du critère de jugement principal, au sein de notre population, à la différence de la littérature, possiblement en lien avec les effectifs limités de notre population.

Bien que les résultats de notre étude soient intéressants, la puissance de ceux-ci semble être limitée. Ce manque de puissance était prévisible, compte tenu des critères d'inclusion : avec le choix d'une étude monocentrique, excluant par conséquent l'ensemble des nouveau-nés transférés en postnatal. En effet, pendant la période définie, à plusieurs reprises, des LISA ont été réalisés au sein des hôpitaux périphériques par le médecin du SAMU pédiatrique, puis le nouveau-né était transféré au CHU de Lille pour la suite de la prise en charge.

Toutes ces données nous amènent à penser qu'il serait pertinent de réaliser une étude prospective à plus grande échelle, comme par exemple en incluant l'ensemble des prématurés  $\leq 32$  SA, nés au sein d'un niveau III de la région Hauts-de-France.

## V. Conclusion

Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) néonatal est secondaire à un déficit qualitatif et quantitatif de surfactant alvéolaire. L'administration de surfactant est recommandée, lorsque les prématurés s'aggravent et que leurs besoins dépassent 30 % de fraction inspirée en oxygène, malgré une pression CPAP d'au moins 6 cm d'eau. Le surfactant exogène (SE) est classiquement administré par l'intermédiaire d'une intubation en association à une ventilation mécanique. La dysplasie bronchopulmonaire (DBP), favorisée par la ventilation invasive, reste actuellement l'une des séquelles les plus fréquentes et les plus graves de la prématurité. Les tendances récentes sont à l'administration de surfactant par le biais de mécanismes de moins en moins invasifs. Dans cette condition, la méthode Less Invasive Surfactant administration (LISA) permet l'administration de surfactant exogène (SE), sans ventilation mécanique. Ce travail de recherche a étudié l'impact de la prise en charge à la naissance des prématurés  $\leq 32$  SA atteints d'un SDR, dans l'hypothèse que la procédure LISA permettrait une diminution de l'incidence de la DBP.

Le devenir des prématurés Lillois  $\leq 32$  SA semble être influencé par la prise en charge respiratoire à la naissance. En effet, l'incidence de la DBP est réduite de 18 % lorsque le SE est administré par la méthode LISA par opposition à l'intubation ( $p = 0,24$ ), toutefois, sans différence significative objectivée. Concernant les comorbidités de ces nouveau-nés, le canal artériel ouvert retentissant ( $p = 0,02$ ) ainsi que l'hémorragie intraventriculaire gauche ( $p = 0,04$ ) étaient quant à eux significativement impactés.

Bien que les résultats de cette étude soient intéressants, ils ne semblent pas encore extrapolables à l'ensemble des prématurés, probablement en raison de son manque de puissance. Tous ces éléments amènent à penser qu'il serait pertinent de réaliser une étude à plus grande échelle.

## **VI. Références bibliographiques :**

1. Tielsch JM. Global Incidence of Preterm Birth. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2015;81:9-15.
2. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 15 nov 2013;10(Suppl 1):S1.
3. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1 déc 2017;46(10):701-13.
4. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 1 mars 2015;169(3):230-8.
5. Lista G, Bresesti I, Fabbri L. Is Less Invasive Surfactant Administration Necessary or « Only » Helpful or Just a Fashion? *Am J Perinatol*. mai 2018;35(6):530-3.
6. Briceño-Pérez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2019;234:32-7.
7. Martherus T, Oberthuer A, Dekker J, Hooper SB, McGillick EV, Kribs A, et al. Supporting breathing of preterm infants at birth: a narrative review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. janv 2019;104(1):F102-7.
8. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. déc 2015;42(4):781-96.
9. Society CP. Recommendations for neonatal surfactant therapy | Canadian Paediatric Society.
10. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. janv 2014;133(1):156-63.
11. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2015;44(8):723-31.
12. Jobe AH. 50 years ago in the Journal of Pediatrics: surface properties and lipids from lungs of infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr*. févr 2015;166(2):301.
13. Duong HH, Mirea L, Shah PS, Yang J, Lee SK, Sankaran K. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. *J Neonatal-Perinat Med*. 2014;7(1):29-38.
14. Aly H, Massaro A, Acun C, Ozen M. Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mars 2014;27(4):402-6.
15. Bui CB, Pang MA, Sehgal A, Theda C, Lao JC, Berger PJ, et al. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Reprod Immunol*. 2017;124:21-9.

16. Su B-H, Lin H-Y, Huang F-K, Tsai M-L, Huang Y-T. Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(6):453-62.
17. Lim J, Hagen E. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors. *NeoReviews*. août 2019;20(8):e452-63.
18. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. janv 2014;133(1):55-62.
19. Vettukattil JJ. Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(2):120-2.
20. Pavageau L, Brion LP, Rosenfeld CR, Brown LS, Ramaciotti C, Burchfield PJ, et al. Decrease in the frequency of treatment for patent ductus arteriosus after implementation of consensus guidelines: a 15-year experience. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 23 juill 2019;
21. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev*. déc 2017;38(12):552-9.
22. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:253-63.
23. Shah J, Singhal N, da Silva O, Rouvinez-Bouali N, Seshia M, Lee SK, et al. Intestinal perforation in very preterm neonates: risk factors and outcomes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. août 2015;35(8):595-600.
24. Hallman M. The Surfactant System Protects Both Fetus and Newborn. *Neonatology*. 2013;103(4):320-6.
25. Zhang X-Q, Zhang P, Yang Y, Qiu J, Kan Q, Liang H-L, et al. Regulation of pulmonary surfactant synthesis in fetal rat type II alveolar epithelial cells by microRNA-26a. *Pediatr Pulmonol*. sept 2014;49(9):863-72.
26. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges*. nov 2016;208:146-50.
27. Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev*. oct 1997;77(4):931-62.
28. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Netw NN*. 1 mai 2018;37(3):169-77.
29. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. mai 2008;28 Suppl 1:S47-56.
30. Bae CW, Chung SH, Choi YS. Development of a Synthetic Surfactant Using a Surfactant Protein-C Peptide Analog: In Vitro Studies of Surface Physical Properties. *Yonsei Med J*. janv 2016;57(1):203-8.
31. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 26 mai 2015;(5):CD000144.
32. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med*. 16 févr 1967;276(7):357-68.

33. Voynow JA. « New » bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev.* sept 2017;24:17-8.
34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2001;163(7):1723-9.
35. Hadchouel A, Delacourt C. [Premature infants bronchopulmonary dysplasia: past and present]. *Rev Pneumol Clin.* août 2013;69(4):207-16.
36. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* mars 2014;100(3):145-57.
37. Kathegesu E, Beucher J, Daniel V, Guillot S, Lefeuvre S, Deneuille E, et al. [Respiratory outcome of bronchopulmonary dysplasia in school-age children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* avr 2016;23(4):325-32.
38. Karila C, Saulnier J-P, Elie C, Taupin P, Scheinmann P, Le Bourgeois M, et al. [Exercise alveolar hypoventilation in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia]. *Rev Mal Respir.* mars 2008;25(3):303-12.
39. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018;42(7):478-84.
40. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. [Adult respiratory sequelae of premature birth]. *Rev Mal Respir.* déc 2011;28(10):1329-39.
41. Vogel ER, Britt RD, Trinidad MC, Faksh A, Martin RJ, MacFarlane PM, et al. Perinatal oxygen in the developing lung. *Can J Physiol Pharmacol.* févr 2015;93(2):119-27.
42. Månsson J, Fellman V, Stjernqvist K, EXPRESS Study Group (authors). Extremely preterm birth affects boys more and socio-economic and neonatal variables pose sex-specific risks. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* mai 2015;104(5):514-21.
43. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T, Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* janv 2011;100(1):53-8.
44. Lopez E, Jarreau P-H. [Inflammation and bronchopulmonary dysplasia]. *Med Sci MS.* oct 2013;29(10):823-5.
45. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115(4):432-50.
46. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CPF, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 févr 2016;2:CD006405.
47. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr.* 19 juin 2014;14:155.
48. Shim G-H. Update of minimally invasive surfactant therapy. *Korean J Pediatr.* sept 2017;60(9):273-81.

49. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology*. 2012;101(4):337-44.
50. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN, et al. Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr*. 2018;193:40-46.e1.
51. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. juin 2004;24(6):360-5.
52. Lau CSM, Chamberlain RS, Sun S. Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17696683.
53. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq 27$  weeks). *Pediatr Anesth*. 2007;17(4):364-9.
54. Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology*. 2012;101(4):326-36.
55. 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*. 14 mars 2015;15:21.
56. 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 Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2017;106(3):382-6.
57. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *Eur J Pediatr*. févr 2017;176(2):147-54.
58. 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 Oslo Nor* 1992. mars 2015;104(3):241-6.
59. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol*. mars 2019;39(3):426-32.
60. Jo HS, Cho KH, Cho S-I, Song ES, Kim BI. Recent Changes in the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci*. oct 2015;30 Suppl 1:S81-87.
61. Halim A, Shirazi H, Riaz S, Gul SS, Ali W. Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. mars 2019;29(3):226-330.
62. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. août 2015;169(8):723-30.

63. Buyuktiryaki M, Alarcon-Martinez T, Simsek GK, Canpolat FE, Tayman C, Oguz SS, et al. Five-year single center experience on surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome: LISA vs INSURE. *Early Hum Dev.* août 2019;135:32-6.
64. Langhammer K, Roth B, Kribs A, Göpel W, Kuntz L, Miedaner F. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr.* août 2018;177(8):1207-17.
65. 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.* janv 2017;102(1):F17-23.
66. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, Paoli AGD. Impact of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants at 29-32 Weeks Gestation. *Neonatology.* 2018;113(1):7-14.
67. Richard M, Ramful D, Robillard P-Y, Mussard C, Loumouamou Y, Ogier M, et al. [Prevalence, severity, and predictors of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very preterm infants]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2013;20(9):928-37.
68. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 11 juill 2019;fetalneonatal-2018-316557.
69. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* déc 2016;175(12):1933-42.
70. Berneau P, Nguyen Phuc Thu T, Pladys P, Beuchée A. Impact of surfactant administration through a thin catheter in the delivery room: A quality control chart analysis coupled with a propensity score matched cohort study in preterm infants. *PloS One.* 2018;13(12):e0208252.
71. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa A-R, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013;103(4):252-8.
72. Kumar A, Lakkundi A, McNamara PJ, Sehgal A. Surfactant and patent ductus arteriosus. *Indian J Pediatr.* janv 2010;77(1):51-5.
73. Heldt GP, Pesonen E, Merritt TA, Elias W, Sahn DJ. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Pediatr Res.* mars 1989;25(3):305-10.
74. Härtel C, Paul P, Hanke K, Humberg A, Kribs A, Mehler K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep.* 29 mai 2018;8(1):8333.
75. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Morley CJ. Endotracheal Intubation Attempts During Neonatal Resuscitation: Success Rates, Duration, and Adverse Effects. *Pediatrics.* 1 janv 2006;117(1):e16-21.
76. Bourgoin L, Caeymaex L, Decobert F, Jung C, Danan C, Durrmeyer X. Administering atropine and ketamine before less invasive surfactant administration resulted in low pain scores in a prospective study of premature neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2018;107(7):1184-90.

77. Pan W-W, Tong X-M. [Treatment and prognosis of pulmonary hemorrhage in preterm infants during 2007-2016]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr.* avr 2018;20(4):255-60.
78. Gébus M, Michel J-L, Samperiz S, Harper L, Alessandri J-L, Ramful D. Management of neonatal spontaneous intestinal perforation by peritoneal needle aspiration. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2018;38(2):159-63.
79. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal Infection and 5-year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Pediatrics.* 1 août 2013;132(2):e372-80.
80. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2019;104(6):F655-9.
81. Dargaville PA. Administering surfactant without intubation – what does the laryngeal mask offer us? *J Pediatr (Rio J).* 1 juill 2017;93(4):313-6.
82. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2019;104(3):F313-9.



Annexe 1 : La lettre adressée aux centres de la périphérie Lilloise, pour récupérer les courriers de sorties des patients transférés en postnatal.

**COURRIER A L'ATTENTION DES CENTRES PERIPHERIQUES DE LA REGION LILLOISE  
« L'impact de la prise en charge à la naissance (CPAP, LISA, Intubation), sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire, chez les prématurés  $\leq$  32 SA, nés au CHU de Lille ».**

Marine QUELENIS  
Interne de pédiatrie, 6ème semestre  
Hôpital Jeanne de Flandre – CHRU de Lille  
[marine.quelenis@etu.univ-lille2.fr](mailto:marine.quelenis@etu.univ-lille2.fr)

Lille, le 10/07/2019



Cher(e) Collègue,

Les patients qui vous ont été transférés (cf liste en annexe), font l'objet d'un travail de thèse de médecine. Il s'agit d'évaluer le devenir respiratoire des prématurés, en fonction de la prise en charge à la naissance (CPAP / procédure LISA / Intubation). L'objectif principal de cette étude rétrospective est d'étudier l'incidence de la broncho dysplasie pulmonaire (oxygénéodépendance à 28 jours de vie ).

Ces enfants ne sont plus hospitalisés au sein de votre établissement, mais je vous sollicite pour recueillir les dernières données nécessaires dans le cadre de ce travail.


Nous vous demandons de bien vouloir accepter de nous transférer les courriers de ces enfants (listes en annexe), afin que nous puissions recueillir les informations suivantes observées pendant la période d'hospitalisation dans votre service :

- la durée de la ventilation mécanique (en jours et en SA),
- la durée de CPAP (en jours et en SA),
- le terme et le nombre de jours de vie, lors du relais en air ambiant
- la durée d'oxygénothérapie (en jours et en SA), avec des besoins en  $FiO_2 > 21\%$
- les résultats des ETF, des examens ophtalmologiques
- d'éventuelles complications (une entérocolite, une infection secondaire, une HTAP, ...)
- si l'enfant a été hospitalisé à domicile au décours, et si oui : avec une oxygénothérapie ?

Vous remerciant de l'attention que vous porterez à cette note, je vous prie d'agréer,  
Cher(e) Collègue, l'expression de mes salutations distinguées.

Marine QUELENIS

Annexe 2 : Le protocole LISA au CHU de Lille : page 1

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</p> <p>Pôle Femme Mère Nouveau-Né Service de néonatalogie Unité de réanimation</p>	<b>PROCEDURE</b>		<b>PR/ /</b>
	<b><i>Less Invasive Surfactant Administration</i></b>		<b>DATE 06/02/2018</b>
			<b>Version 1</b>
		<b>Page 42 sur 54</b>	
<b><u>REDACTION</u></b>			<b><u>VERIFICATION</u></b>
NOM : Laurence Pognon Fonction : PH Visa :			NOM Equipe médicale de réanimation Fonction : Visa :
			<b><u>APPROBATION</u></b>
			NOM : Fonction : Visa :

**Protocole de réalisation de la méthode « *Less Invasive Surfactant Administration* »**

**Historique :**

Les études COIN et SUPPORT ont montré des bénéfices à la CPAP précoce MAIS beaucoup (50%) étaient intubés secondairement pour l'administration de surfactant  
 Les études sur INSURE : concluaient à peu de différence avec la CPAP seule sur critère DBP ou Décès. L'hypothèse était de dire que la ventilation certes même courte en INSURE pouvait masquer les bénéfices du surfactant

**Hypothèse évoquée : il faut administrer du Surfactant précocement sans ventiler ces patients en maintenant une bonne PEEP**

**Plusieurs études sur le LISA :**

**3RCP**

**Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial**

Wolfgang Göpel\*, Angela Kribs\*, Andreas Ziegler, Reinhard Laux, Thomas Hoehn, Christian Wieg, Jens Siegel, Stefan Avenarius, Axel von der Wense, Matthias Vochem, Peter Gronock, Ursula Weller, Jens Möller, Christoph Härtel, Sebastian Haller, Bernhard Roth, Egbert Herting, on behalf of the German Neonatal Network

Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial  
*Kanmaz, pediatrics 2013*

Original Investigation

**Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants  
 A Randomized Clinical Trial**

Angela Kribs, MD, Claudia Roll, MD, Wolfgang Göpel, MD, Christian Wieg, MD, Peter Gronock, MD, Reinhard Laux, MD, Norbert Teig, MD, Thomas Hoehn, MD, Wolfgang Böhm, MD, Lars Welzing, MD, Matthias Vochem, MD, Marc Hoppenz, MD, Christoph Böhler, MD, Katrin Mehler, MD, Hartmut Stötzer, PhD, Jeremy Franklin, PhD, Andreas Stöhr, PhD, Egbert Herting, MD, Bernhard Roth, MD; for the NINSAPP Trial Investigators

Annexe 2 : Le protocole LISA au CHU de Lille : page 2

**3 méta-analyses :**

Original Article

**Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Meta-Analysis**

Global Pediatric Health  
Volume 4: 1-9  
© The Author(s) 2017  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/2333794X17696683  
journals.sagepub.com/home/gph  
SAGE

Christine S. M. Lau, MD<sup>1,2</sup>, Ronald S. Chamberlain, MD, MPA, FACS<sup>1,2,3,4</sup>, and Shyan Sun, MD, DCH, FAAP<sup>1,3</sup>

Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis

Jose C Aldana-Aguirre,<sup>1</sup> Merlin Pinto,<sup>1</sup> Robin M Featherstone,<sup>2</sup> Manoj Kumar<sup>1,3</sup>

JAMA | Original Investigation

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

Tetsuya Isayama, MD, MSc; Hiroko Iwami, MD; Sarah McDonald, MD, FRCSC, MSc; Joseph Beyene, PhD

**Bénéfices :**

Diminution de la durée de la ventilation (Göpel et al.)

- Moins de pneumothorax
- Moins de DBP et décès (Kanmaz et al. +méta analyses)
- Etude < 28SA (NISA) : moins d'hémorragies cérébrales sévères

**Protocole :**

**Population concernée :**

- Prématuré avec ventilation spontanée  $\leq$  32 SA arrivant en CPAP-IF = 6 cmH2O (idéalement réalisé dans les 2 heures après naissance)
- Technique LISA pour administration de surfactant
  - $\leq$  26 SA : FiO2 > 25% pour spO2 préductale > 88%
  - >26 SA FiO2 > 30% pour spO2 préductale > 88%

**Contre-Indication du LISA, nécessitant une intubation d'emblée**

- Pneumothorax
- Apnée ou hypoventilation
- Détresse respiratoire sévère (FiO2 > 60%)
- Insuffisance circulatoire

### **Procédures variant en fonction des centres**

## **European perspective on less invasive surfactant administration—a survey**

Daniel Klotz<sup>1,4</sup> · Ugo Porcaro<sup>2</sup> · Thilo Fleck<sup>3,4</sup> · Hans Fuchs<sup>1,4</sup>

### **Absence de recommandations nationales actuellement !**

**Intérêts** de la rédaction d'un protocole validé en équipe et connu de tous (Type de cathéter, sédation, population, dose de surfactant, formation des équipes....)

### **Modalité d'administration du surfactant**

#### ***CONDITIONNEMENT DE L'ENFANT :***

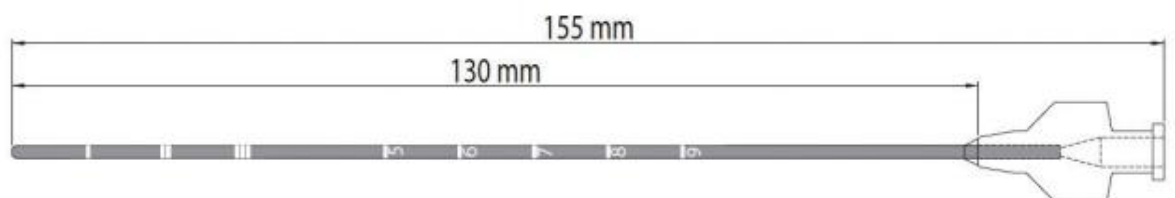
- CPAP précoce avec CPAP-IF = 6 cmH20 en salle de naissance, gaz humidifié et réchauffé
- Désobstruction des voies aériennes
- Pose d'une VVP
- Dose de charge de caféine 20 mg/kg dès que possible

#### ***PREMEDICATION/SEDATION DE L'ENFANT :***

- Kétamine 0,5mg à 1 mg/kg en IV lente à renouveler si besoin (toutes les 3 min)
- Atropine 20 µg/kg en IVD si nécessaire

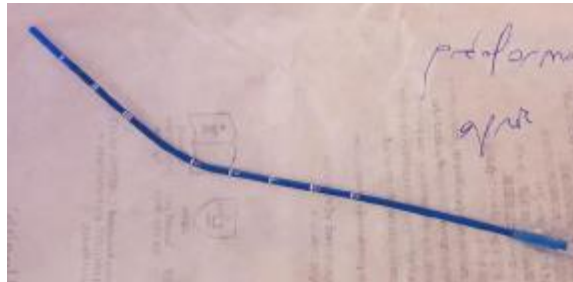
#### ***PREPARATION DE LA METHODE LISA***

- Lame et laryngoscope adapté au poids de l'enfant
- Activer le rideau chauffant de l'incubateur
- Sonde d'aspiration prête et fonctionnelle
- BAVU testé et fonctionnel à 10 L/min à côté de l'enfant
- Lisacath®



- Avant la procédure « préformer » le Lisacath® en l'incurvant un peu afin de faciliter son insertion dans la glotte très antérieure. (cf photo)

Annexe 2 : Le protocole LISA au CHU de Lille : page 4



- « Intubation » orotrachéale avec comme repère à la bordure lèvre supérieure =  $6 + \text{Poids de l'enfant (en Kg)}$
- Retirer le laryngoscope, fermer la bouche et bien tenir le Lisacath®
- Visser avec une seringue à vis de 5 ml (posologie de surfactant + 2 ml d'air).
- Un deuxième opérateur instille le surfactant (200mg/kg) doucement sur 30s à 3 min.
- Faire des pauses si l'enfant tousse ou fait des pauses respiratoires, dans ce cas le stimuler.
- Après instillation du bolus, purger Lisacath® avec de l'air supplémentaire mis au préalable avec le surfactant
- Retirer le cathéter de la trachée tout de suite après l'administration.
- Ne pas arrêter la CPAP pendant l'administration
- Prévoir matériel d'intubation si besoin.

**AUTEUR : QUELENIS**

**Marine**

**Date de soutenance : 07 mai 2020**

**Titre de la thèse : Impact de la prise en charge respiratoire à la naissance sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire, chez les prématurés nés avant 32 SA au CHU de Lille de juin 2018 à mai 2019.**

**Thèse - Médecine - Lille « 2020 »**

**Cadre de classement : Néonatalogie**

**DES + spécialité : Pédiatrie**

**Mots-clés : prématurité - syndrome détresse respiratoire - surfactant exogène - LISA - dysplasie bronchopulmonaire**

**Résumé :**

Quand le syndrome de détresse respiratoire s'aggrave malgré la CPAP, du surfactant doit être administré par l'intermédiaire d'une intubation. Le LISA est une technique d'administration du surfactant moins invasive et sans ventilation mécanique.

Ce travail s'intéresse à l'impact de la prise en charge de la détresse respiratoire (CPAP, LISA, Intubation) sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire à 28 jours de vie. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 141 prématurés  $\leq$  32 SA, admis en réanimation néonatale de Lille entre juin 2018 et mai 2019.

52 prématurés avaient été traités par la CPAP, 32 par un succès du LISA et 57 par l'intubation (dont 7 secondaires à un échec du LISA). Les données obtenues à partir du courrier d'hospitalisation et du dossier aux archives, permettaient de décrire une incidence de la dysplasie bronchopulmonaire à 28 jours de vie réduite de 18 % entre le groupe LISA et le groupe Intubation ( $p = 0,24$  en comparant les trois groupes). Concernant les comorbidités de ces nouveau-nés, le canal artériel ouvert retentissant ( $p = 0,02$ ) et l'hémorragie intraventriculaire gauche ( $p = 0,04$ ) ont été significativement impactés. La dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA était diminuée de 12% entre le groupe LISA et le groupe Intubation ( $p = 0,33$ ). La méthode LISA a été effectuée (à 75 % au sein du service de réanimation), sur 27,66 % des 141 inclus. Parmi ces 39 tentatives, il y avait un succès dans 82,05 % (32 cas). L'intubation était réalisée dans 86 % des cas, en salle de naissance.

Ces résultats ne semblent pas encore extrapolables à l'ensemble des prématurés. Possiblement que cette étude manque de puissance, néanmoins ces résultats sont très intéressants et incitent à la réalisation d'études à plus grande échelle.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr Laurent STORME

**Assesseurs :** Pr Stéphane LETEURTRE  
Pr Pierre TOURNEUX

**Directeur de thèse :** Dr Florence FLAMEIN