Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 21 septembre 2021 à Poitiers
par Madame Morgane MONTUPET

Évaluation de l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire modérée à sévère chez les prématurés après introduction de la méthode LISA au CHU de Poitiers

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT

Membres : Monsieur le Professeur Denis ORIOT
Madame le Docteur Aude PARIZEL
Madame le Docteur Émilie RUIZ

Directrice de thèse : Madame le Docteur Émilie RUIZ

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 21 septembre 2021 à Poitiers
par Madame Morgane MONTUPET

Évaluation de l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire modérée à sévère chez les prématurés après introduction de la méthode LISA au CHU de Poitiers

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT

Membres : Monsieur le Professeur Denis ORIOT
Madame le Docteur Aude PARIZEL
Madame le Docteur Émilie RUIZ

Directrice de thèse : Madame le Docteur Émilie RUIZ

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2020 - 2021

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en disponibilité)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (**retraite 01/03/2021**)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (**en mission 2020/21**)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie **(en cours d'intégration PH)**
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an à/c nov.2020**)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 1 an**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations **7**

Liste des figures et des tableaux **8**

1. Introduction **9**

Le développement pulmonaire physiologique 9

Le surfactant endogène 10

La prématurité 11

La maladie des membranes hyalines 12

Le surfactant pulmonaire exogène 13

La dysplasie broncho-pulmonaire 14

Objectifs 15

2. Matériel et Méthodes **16**

Type d'étude 16

Population cible 16

Intervention 17

Comparaison 18

Critères de jugement 19

Analyses statistiques 21

3. Résultats **21**

Population 21

Résultats en rapport avec l'objectif principal 24

Résultats en rapport avec les objectifs secondaires 25

4. Discussion **28**

Rappels des résultats 28

Intérêts et points forts de l'étude 28

Limites de l'étude 29

Discussion en rapport avec l'objectif principal 31

Discussion en rapport avec les objectifs secondaires 32

Validité externe et perspectives 35

5. Conclusion 36

Références 37

Annexes 42

Annexe 1 – Protocole LISA 42

Résumé 45

Abstract 46

SERMENT 47

Liste des abréviations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire

DPPC : dipalmitoylphosphatidylcholine

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

ETF : échographie trans-fontanellaire

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

INSURE : INtubation SURfactant Extubation

LISA : Less Invasive Surfactant Administration

LMPV : leucomalacie péri-ventriculaire

MAP : menace d'accouchement prématuré

MIST : Minimally Invasive Surfactant Therapy

MMH : maladie des membranes hyalines

NIH : National Institute of Health

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PPC : pression positive continue

RCIU : retard de croissance intra-utérin

ROP : rétinopathie du prématuré

RPM : rupture prématurée des membranes

SA : semaines d'aménorrhées

VNI : ventilation non invasive

Liste des figures et des tableaux

Figure 1 - Développement pulmonaire 10
Figure 2 - Définition de la dysplasie bronchopulmonaire 15
Figure 3 - Grades des hémorragies intra-ventriculaires 20
Figure 4 - Classification de Bell modifiée 20
Figure 5 - Flow-chart 22
Figure 6 - Test de Walsh 30
Figure 7 - Nouvelle définition proposée par le NIH 30

Tableau 1 - Caractéristiques de la population 23
Tableau 2 - Critère de jugement principal 24
Tableau 3 - Résultats en rapport avec la technique d'administration du surfactant .. 26
Tableau 4 - Principaux critères de jugement secondaires 26
Tableau 5 - Critères pulmonaires 27
Tableau 6 - Autres critères 27

1. Introduction

Le développement pulmonaire physiologique

Le développement pulmonaire est un phénomène progressif, débutant *in utero* et se terminant chez l'adulte jeune (1).

Il est traditionnellement divisé en 5 stades (*figure 1*) (2) :

- Le stade embryonnaire, entre 3 et 7 semaines de grossesse, concerne le développement des premières ramifications bronchiques et la naissance des gros vaisseaux (artère et veine pulmonaires).
- Le stade pseudo-glandulaire, entre 8 et 16 semaines, correspond à la formation de l'arbre bronchique par segmentations successives des bronches segmentaires jusqu'aux bronchioles terminales, ainsi qu'au début de la différenciation des cellules de l'épithélium bronchique.
- Le stade canaliculaire, entre 16 et 27 semaines, concerne la formation des dernières divisions terminales, accompagnée de la formation des acini (alvéoles primitives). La différenciation des cellules épithéliales alvéolaires en pneumocytes I et II permet la formation du surfactant pulmonaire et, ainsi, d'une barrière primitive d'échanges.

  A ce stade, la barrière alvéolo-capillaire, extrêmement fine, dispose d'une surface suffisante pour permettre des échanges gazeux adéquats et ainsi la survie (1).
- Le stade sacculaire, au dernier trimestre de la grossesse (entre 28 et 35 semaines), intéresse la formation des saccules et l'expansion des espaces aériens, permettant l'amélioration des échanges gazeux.
- Le dernier stade, la phase alvéolaire, à partir du terme et se poursuivant jusqu'à l'âge de 3 ans, permet la division et multiplication des alvéoles ainsi que l'amincissement ultime de la barrière d'échanges.

Le développement vasculaire du poumon est étroitement lié à son développement parenchymateux et progresse de manière simultanée (3).

Toute interruption précoce de ce développement pulmonaire peut entraîner une altération de la fonction et de la physiologie pulmonaire.

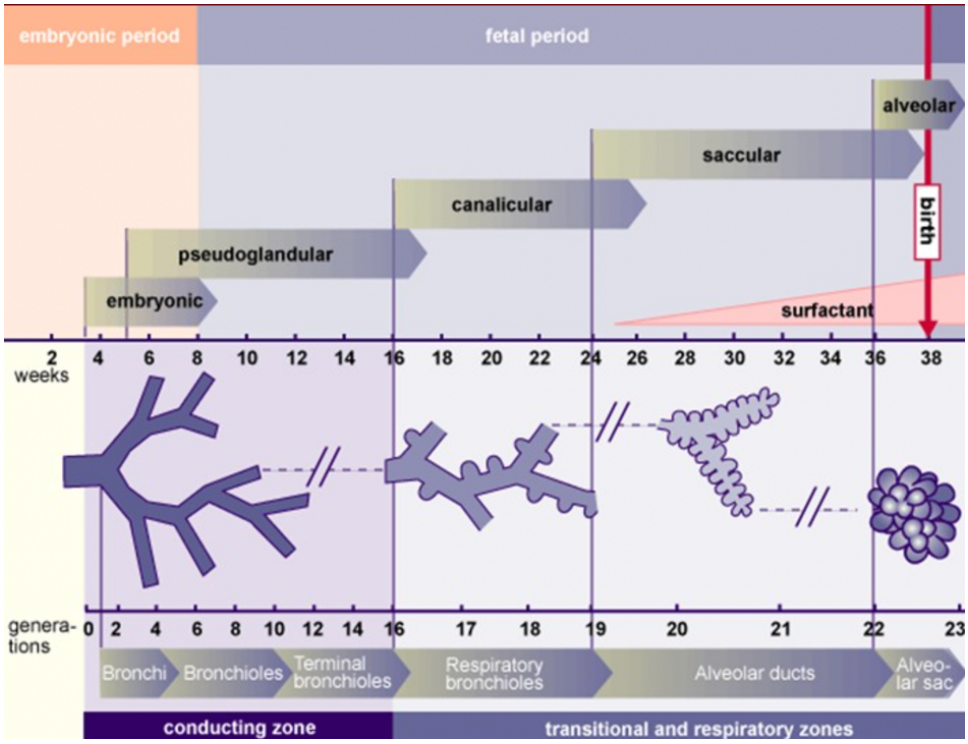


Figure 1 - Développement pulmonaire

Le surfactant endogène

Le surfactant pulmonaire est un mince film lipido-protéique tapissant l'épithélium alvéolaire (4). Il est synthétisé d'une part par les pneumocytes de type II et dans une moindre mesure par les cellules bronchiolaires de Clara.

Les pneumocytes sont de deux types, dont chacun représente environ la moitié du nombre total de cellules (2) :

- Les pneumocytes II qui couvrent environ 5% de la surface alvéolaire. Ce sont eux qui produisent le surfactant pulmonaire ;
- Les pneumocytes I, couvrant 95% de la surface alvéolaire. Ils assurent les échanges gazeux alvéolo-capillaires.

Le surfactant pulmonaire est composé à 90% de lipides et de 10% de protéines, dont 3% de protéines dites spécifiques du surfactant pulmonaire (*surfactant protein*, SP-A, -B, -C, -D). La dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) est le phospholipide le plus abondant et sa structure amphiphile confère au surfactant ses propriétés tensio-actives.

Les protéines SP-B et SP-C, par leur caractère hydrophobe, sont enchâssées dans la bicouche lipidique et leur rôle principal est d'assurer la stabilité mécanique alvéolaire en diminuant la tension de surface alvéolaire (4).

La fonction principale du surfactant pulmonaire est de réduire la tension superficielle de l'interface air-liquide dans les alvéoles et les bronchioles distales pour permettre l'expansion pulmonaire durant l'inspiration et prévenir le collapsus alvéolaire à la fin de l'expiration (5). Ses propriétés lui permettent l'augmentation de la compliance et du volume maximal pulmonaire, la diminution de la pression d'ouverture alvéolaire, le maintien d'une capacité résiduelle fonctionnelle, la stabilisation des alvéoles et des bronchioles terminales, ainsi que la diminution du travail respiratoire. D'autres fonctions ont été décrites plus largement (effet bactériostatique, effet cyto-protecteur et oxydant) (2).

Après avoir été sécrété dans l'alvéole pour pouvoir assurer ses différentes fonctions, et après quelques cycles de compression-expansion, une proportion importante de surfactant est réabsorbée par les pneumocytes II et les macrophages alvéolaires, recyclée et sécrétée de nouveau (4).

L'ontogenèse du surfactant présente donc à la fois un aspect quantitatif (le matériel s'accumule progressivement au cours de la grossesse) et un aspect qualitatif (la composition du surfactant change et ses propriétés fonctionnelles apparaissent progressivement).

La prématurité

Est considéré comme prématuré tout enfant naissant vivant avant l'âge de 37 semaines d'aménorrhée (SA) (6).

On distingue plusieurs niveaux de prématurité (7) :

- L'extrême prématurité, en-deçà de 28 SA ;
- La grande prématurité, survenant entre 28 SA et 31 SA et 6 jours ;
- La prématurité modérée, entre 32 SA et 33 SA et 6 jours ;
- La prématurité tardive, entre 34 et 36 SA et 6 jours.

De nombreux progrès médicaux ont permis l'amélioration de la survie des nouveau-nés prématurés (8). Les résultats de l'étude EPIPAGE 2 ont rapporté entre 1997 et 2011 une augmentation significative de la survie d'une part, et de la survie sans morbidité sévère d'autre part (9).

Cependant, bien que diminuée, la morbidité néonatale de ces enfants reste élevée. Ils sont exposés à plusieurs types de complications neurologiques (hémorragie intra-ventriculaire {HIV}, leucomalacie péri-ventriculaire {LMPV}), respiratoires (maladie des membranes hyalines {MMH}, dysplasie bronchopulmonaire {DBP}), digestives (perforations, entérocolites ulcéro-nécrosantes {ECUN}), infectieuses, ou encore ophtalmologiques (rétinopathie du prématuré {ROP}).

La maladie des membranes hyalines

La limite biologique de viabilité extra-utérine se situant à l'articulation entre la période canaliculaire et sacculaire (22-24 SA), la synthèse et l'ontogenèse du surfactant se retrouvent affectées par la naissance prématurée. Ainsi, le risque de MMH par déficience en surfactant pulmonaire existe chez tous les prématurés qui naissent avant le début de la phase alvéolaire (de 32 à 34 SA) (2).

La MMH résulte d'un déficit quantitatif et qualitatif de la production ou de la sécrétion du surfactant pulmonaire, aboutissant à un déficit fonctionnel à l'origine d'un collapsus alvéolaire (10). D'un point de vue épidémiologique, elle survient préférentiellement chez le prématuré et son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. Certaines situations ont été décrites comme favorisant sa survenue, comme l'anoxie périnatale, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), les grossesses multiples, le diabète maternel et l'hémorragie fœto-maternelle (11).

Cliniquement, la MMH réalise un tableau de détresse respiratoire aigüe néonatale avec oxygéno-dépendance. Elle est caractérisée par la précocité de la détresse, habituellement sans intervalle libre, et par le geignement expiratoire audible à distance. Les signes de lutte peuvent manquer chez le grand prématuré (11).

La description classique de la MMH a changé concomitamment à l'évolution des traitements au fil des années. L'observation radiologique d'opacités diffuses,

bilatérales et symétriques sous forme de micro-granité avec bronchogramme aérique est dans les faits rarement objectivée de nos jours, grâce à la généralisation de l'administration de surfactant et de la ventilation non invasive (VNI) précoce (12).

Son traitement est à la fois préventif (corticothérapie anténatale), symptomatique (ventilation endotrachéale ou pression positive continue {PPC} nasale), et étiologique, par l'administration de surfactant pulmonaire exogène.

Le surfactant pulmonaire exogène

L'administration de surfactant exogène a été évaluée par plusieurs essais randomisés contrôlés, et son efficacité n'est plus à démontrer. Elle réduit la mortalité des nouveau-nés prématurés de 40%, diminue l'incidence des pneumothorax et emphysèmes pulmonaires et augmente le nombre de survivants sans DBP. En revanche la morbidité non respiratoire n'est pas modifiée (11).

Le surfactant exogène est administré directement en endotrachéal. La méthode classique d'administration consiste en une intubation invasive avec nécessité de ventilation mécanique par la suite. Si ces dernières années, la méthode d'administration la plus fréquemment utilisée est la méthode INSURE (Intubation SURfactant Extubation), de nouvelles techniques d'administration sans intubation se sont développées. On parle des méthodes MIST (*Minimally Invasive Surfactant Therapy*) ou LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*), pendant lesquelles le surfactant est administré par un fin cathéter chez des enfants respirant spontanément et pour lesquels la ventilation non invasive par CPAP (continuous positive airway pressure) est maintenue (13).

Si les résultats des premières études concernant la méthode LISA étaient relativement unanimes sur sa supériorité pour le recours et la durée de la ventilation mécanique, les résultats concernant les autres critères de jugement comme l'incidence de la DBP ou les principales comorbidités étaient plutôt aléatoires (13,14,16-30).

Les méta-analyses réalisées retrouvaient une réduction du recours à la ventilation mécanique dans les 72 premières heures et durant toute la durée de l'hospitalisation chez les enfants ayant bénéficié de la méthode LISA (15,31).

Les auteurs décrivaient également une différence significative pour le critère composite décès ou DBP, en faveur de la méthode LISA par rapport aux méthodes INSURE ou intubation classique (15,32). La méthode LISA réduisait également l'incidence dela DBP (groupes hétérogènes), de la ROP, des HIV et des LMPV (31). En revanchece s études ne retrouvaient aucune différence significative pour le critère composite décès ou complications néonatales, la durée de l'oxygénothérapie ou de l'hospitalisation, ou les principales comorbidités néonatales pulmonaires (15,31,32).

Les dernières recommandations européennes sur la prise en charge de la MMH préconisent l'administration de surfactant exogène d'origine animale (grade A1), précocement (grade A1), lorsque la FiO2 est supérieure à 0,30 chez un nouveau-né sous CPAP avec une pression supérieure ou égale à 6 cm d'eau (grade B2), à la dose de 200 mg/kg (A1). La méthode LISA est la méthode recommandée pour l'administration du surfactant chez les enfants respirant spontanément sous CPAP, à condition qu'elle soit utilisée par des cliniciens expérimentés (B2). Une deuxième, voire une troisième dose peuvent éventuellement être administrées si les signes de MMH persistent (A1) (12).

La dysplasie broncho-pulmonaire

La dysplasie broncho-pulmonaire est une des complications les plus fréquentes et les plus sévères des prématurés, augmentant largement la morbidité et la mortalité néonatales (33).

C'est une pathologie du développement pulmonaire distal, qui, interrompu précocement, aboutit à une alvéolisation diminuée et à une raréfaction du lit capillaire avec des vaisseaux dystrophiques (11). Elle se caractérise par la nécessité d'une oxygénothérapie prolongée (33).

Sa définition actuelle se base sur les critères de Jobe et Bancalari, décrits en 2001 (34). Selon ces critères, on peut conclure à une DBP s'il y a persistance d'une oxygéno-dépendance lors d'une première évaluation à 28 jours de vie. La sévérité de la pathologie est ensuite évaluée à 36 SA (chez les nouveau-nés avant 32 SA) ou à 56 jours de vie (après 32 SA), et standardisée en fonction des besoins en oxygène (*figure 2*).

TABLE 1. DEFINITION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: DIAGNOSTIC CRITERIA

Gestational Age	< 32 wk	⩾ 32 wk
Time point of assessment	36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first	> 28 d but < 56 d postnatal age or discharge to home, whichever comes first
	Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d **plus**	
Mild BPD	Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Moderate BPD	Need* for < 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for < 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first
Severe BPD	Need* for ⩾ 30% oxygen and/or positive pressure, (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first	Need* for ⩾ 30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first

Definition of abbreviations: BPD = bronchopulmonary dysplasia; NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; PMA = postmenstrual age; PPV = positive-pressure ventilation.

Figure 2 - Définition de la dysplasie bronchopulmonaire

Le principal facteur de risque de cette pathologie étant la ventilation mécanique, les nouvelles techniques d'administration de surfactant non invasives, en réduisant le recours à la ventilation invasive, sont susceptibles de réduire le risque de DBP (15).

Objectifs

Dans le but d'améliorer la prise en charge des nouveau-nés prématurés, un nouveau protocole d'administration du surfactant pulmonaire exogène a été instauré au CHU de Poitiers (Vienne, France) en février 2018, en utilisant la méthode LISA (*annexe 1*).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de la mise en place de ce protocole sur l'incidence de la DBP modérée à sévère chez les prématurés nés et hospitalisés dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Poitiers.
L'hypothèse principale était que l'utilisation de la méthode LISA durant la Période 2 diminuerait l'incidence de la DBP modérée à sévère dans cette population.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact du changement de protocole sur l'incidence des principales complications et comorbidités néonatales de la prématurité chez ces mêmes enfants.

2. Matériel et Méthodes

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective, observationnelle analytique d'après une cohorte historique, avec évaluation avant et après l'instauration d'un nouveau protocole dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Poitiers (Vienne, France). Les données ont été récoltées rétrospectivement sur la période du 23/11/2015 au 19/02/2018 pour la période « avant » que l'on nommera période 1 et du 20/02/2018 au 31/12/2020 pour la période « après » que l'on nommera période 2.

Tous les résultats de cette étude ont été anonymisés.

Cette étude MR-004 a été présentée à la Direction de la Recherche Clinique, sous le nom « Comparaison de deux méthodes d'instillation de surfactant exogène chez les enfants prématurés nés au CHU de Poitiers sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire ». Elle est inscrite sur le registre CNIL du Délégué à la protection des données du CHU de Poitiers, et enregistrée sur le répertoire public HDH sous le numéro F20210222152031.

Population cible

Le nouveau protocole d'instillation de surfactant pulmonaire exogène par méthode LISA a été introduit dans le service en février 2018. Tous les enfants hospitalisés dans le service de Réanimation Pédiatrique et Néonatale au CHU de Poitiers, nés entre 24 SA et 0 jour et 36 SA et 6 jours avec un poids supérieur à 400 grammes et présentant le critère « Instillation de surfactant exogène chez un nouveau-né en ventilation mécanique » étaient éligibles. A partir de la base de données informatique CIM 10, les enfants éligibles nés entre novembre 2015 et décembre 2020 ont été identifiés et les données recueillies ont été divisées en période 1 (novembre 2015 à janvier 2018) et période 2 (février 2018 à décembre 2020).

L'information aux parents concernant la récolte des données médicales de leur(s) enfant(s) pour ce projet de recherche a été effectuée par courrier postal au cours de l'année 2021. Ce courrier postal contenait une note d'information claire et loyale exposant les objectifs de l'étude ainsi que la nature des données recueillies. La non-opposition sous 10 jours des représentants légaux suffisait pour l'inclusion.

Les critères de non-inclusion étaient la naissance outborn, le décès ou le transfert précoce de l'enfant (dans les 24 premières heures), les malformations congénitales sévères mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel de l'enfant, les erreurs de codage et le refus des parents de participation à l'étude.

Les critères d'exclusion étaient l'absence de compte-rendu d'hospitalisation et le transfert vers un autre centre avec impossibilité de recueillir les données médicales post-transfert.

Intervention

Pour chaque patient inclus, les données collectées ont été extraites de son compte-rendu d'hospitalisation informatisé, du dossier obstétrical de la mère, des observations médicales écrites et des pancartes paramédicales classées aux archives centrales. Si l'enfant avait été transféré dans un centre de périphérie ou dans un centre de référence, son compte-rendu d'hospitalisation a été récupéré par mail sécurisé après accord des chefs de service.

Les informations recueillies concernaient les éléments anténataux, néonataux et postnataux.

Les éléments anténataux comportaient : grossesse unique ou multiple ; corticothérapie anténatale maternelle absente, incomplète ou complète (définie par la réalisation de deux injections par voie intramusculaire chez la mère à 24 heures d'intervalle, plus de 24 heures avant l'accouchement) ; administration maternelle de sulfate de magnésium ; menace d'accouchement prématuré {MAP} ; chorioamniotite ; pré-éclampsie ; HELLP syndrome ; hématome rétro-placentaire ; rupture prématurée des membranes {RPM} (définie par une rupture de la poche des eaux supérieure à 12 heures) ; antibiothérapie maternelle per-partum.

Les éléments néonataux concernaient : voie d'accouchement (voie basse, césarienne) ; déclenchement (spontané ou non) ; anesthésie maternelle (péridurale, rachianesthésie, anesthésie générale, aucune) ; présentation (céphalique, siège, face) ; sexe ; terme ; poids de naissance ; petit poids pour l'âge gestationnel {PAG} (défini comme un poids de naissance inférieur au 10e percentile sur les courbes Audipog) ; score d'Apgar à 5 et 10 minutes ; pH au cordon (entre 0 et 10) ; nécessité d'intubation en salle de naissance.

Enfin, les éléments postnataux recueillis étaient : méthode d'instillation du surfactant (intubation, INSURE, LISA) ; réussite ou échec de la méthode non invasive (l'échec étant défini comme la nécessité d'intuber l'enfant dans les 24 premières heures) ; heure d'administration du surfactant exogène ; dose de surfactant administrée ; complications post-administration du surfactant ; sédation utilisée lors de l'instillation de surfactant ; FiO2 à 28 jours de vie et à 36 SA ou au 56e jour ; mode de ventilation à 36 SA ; nécessité d'un recours à la ventilation mécanique ; nécessité d'une ventilation mécanique durant les 72 premières heures ; durée de la ventilation mécanique ; terme d'extubation définitive ; durée de la ventilation par InfantFlow* ; durée de la ventilation par Optiflow* ; durée de l'oxygénothérapie ; durée de l'hospitalisation ; durée du traitement par caféine ; durée d'antibiothérapie durant l'hospitalisation ; incidence des pneumothorax, sepsis (confirmés par des hémocultures positives), hémorragies pulmonaires, pneumopathies acquises sous ventilation mécanique {PAVM} (confirmées par des prélèvements trachéaux positifs), HIV et LMPV (diagnostiquées lors des échographies trans-fontanellaires {ETF} systématiques), ROP (diagnostiquées aux fonds d'œil systématiques), ECUN (selon la classification de Bell modifiée) ; chirurgie du canal artériel ; décès et cause du décès ; transfert et lieu de transfert.

Comparaison

Les critères d'instillation de surfactant étaient les mêmes durant les deux périodes d'analyse (FiO2 supérieure à 0,25 ou 0,30 selon l'âge gestationnel et la sévérité de la détresse respiratoire néonatale). Le surfactant utilisé était identique durant les deux périodes. Il s'agissait du Curosurf*, surfactant exogène d'origine porcine.

Il était instillé durant la Période 1 après intubation trachéale à la dose de 200 mg/kg, sous sédation à l'appréciation de l'opérateur.

Durant la Période 2, les enfants stabilisés sous CPAP qui entraient dans les critères d'administration devaient recevoir le surfactant selon le nouveau protocole, avec la méthode LISA. Un fin cathéter semi-rigide (LISAcath*, 5CH, Chiesi) était introduit par la bouche de l'enfant et placé en endotrachéal à l'aide des repères de profondeur, sous contrôle d'un laryngoscope, pendant que le nouveau-né respirait spontanément sous CPAP sous sédation vigile. Le type de sédations utilisées était également laissé à l'appréciation du pédiatre. Le surfactant était administré à la dose de 200 mg/kg sur une durée de 1 à 2 minutes.
Les enfants présentant une apnée persistante ou une détresse respiratoire aiguë ne répondant pas à la ventilation au masque étaient intubés et recevaient le surfactant via une sonde d'intubation classique.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence de la DBP modérée à sévère à 36 SA selon la définition de Jobe et Bancalari (34) dans la population totale et en analyse en sous-groupes selon le terme de naissance. La DBP était définie comme la persistance de l'oxygéno-dépendance à 28 jours de vie et sa sévérité était définie par la FiO2 à 36 SA (chez les moins de 32 SA) ou au 56^{e} jour (chez les plus de 32 SA) ou à la sortie d'hospitalisation. Une FiO2 supérieure à 0,21 signait une dysplasie modérée, tandis qu'une FiO2 supérieure à 0,30 ou la nécessité d'une ventilation mécanique ou d'un soutien ventilatoire non invasif marquait la dysplasie sévère.

Les critères de jugement secondaires les plus importants étaient la mortalité et l'incidence de la mortalité et/ou comorbidités sévères. Les comorbidités sévères incluaient les HIV grade III ou IV (35) (*figure 4),* les ECUN de type 2 ou 3 selon la classification de Bell modifiée (36) (*figure 5*), les LMPV (définies par la présence de cavités de la substance blanche péri-ventriculaire), les ROP de type 3 ou plus ou ayant nécessité un traitement par laser (37).

Papile's grading system

Grade I: subependymal hemorrhage

Grade II: intraventricular hemorrhage without dilation

Grade III: intraventricular hemorrhage with ventricular dilation*

Grade IV: intraventricular hemorrhage with parenchymal hemorrhage

Figure 3 - Grades des hémorragies intra-ventriculaires

Stage	Classification	Radiologic signs	Intestinal signs
IA	Suspected NEC	Normal or intestinal dilation, mild ileus	Elevated pre-gavage residuals, mild abdominal distention, emesis, guaiac-positive stool
IB	Suspected NEC	Same as above	Bright red blood from rectum
IIA	Definite NEC: mildly ill	Intestinal dilation, ileus, pneumatosis intestinalis	Same as above, plus absent bowel sounds, +/– abdominal tenderness
IIB	Definite NEC: moderately ill	Same as IIA, plus portal vein gas, with or without ascites	Same as above, plus absent bowel sounds, definite abdominal tenderness, +/– abdominal cellulitis or right lower quadrant mass
IIIA	Advanced NEC: severely ill, bowel intact	Same as IIB, plus definite ascites	Same as above, plus signs of generalized peritonitis, marked tenderness, and distention of abdomen
IIIB	Advanced NEC: severely ill, bowel perforated	Same as IIB, plus pneumoperitoneum	Same as IIIA

Figure 4 - Classification de Bell modifiée

Les autres critères de jugement secondaires étaient l'incidence de la DBP modérée seule et de la DBP sévère seule, dans la population totale et en analyse en sous-groupes selon le terme, ainsi que des critères pulmonaires (recours à la ventilation mécanique et sa durée, nécessité d'une ventilation mécanique dans les 72 premières heures, incidence des pneumothorax et hémorragies pulmonaires, durée de VNI et de l'oxygénothérapie). Les derniers critères étaient la durée d'hospitalisation, la durée de l'antibiothérapie, l'incidence des canaux artériels persistants ayant nécessité une chirurgie, des PAVM et des sepsis.

Nous avons également observé la méthode d'instillation de surfactant utilisée et sa réussite, la nécessité d'une intubation en salle de naissance, l'heure d'administration de la première dose de surfactant, la dose et le nombre d'instillations de surfactant et les complications suite à l'instillation endotrachéale.

Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel (version 16.51) et des sites *https://biostatgv.sentiweb.fr* et *https://www.pvalue.io*.

Estimant l'incidence de la DBP à 25% parmi les enfants prématurés, en prenant un risque alpha de 0,05 et une puissance de 80%, 195 enfants nécessitaient d'être inclus dans chaque groupe afin d'observer une différence de 10 points dans l'incidence de la DBP modérée à sévère.

L'analyse descriptive des données quantitatives a été faite en moyennes et écart-types pour les données de distribution normale, et en médianes et écarts interquartiles pour les données de distribution non normale. L'analyse descriptive des données qualitatives a été faite en effectifs et pourcentages associés.
Un t-test a été utilisé pour l'analyse comparative des moyennes et un test de Mann-Whitney pour la comparaison des médianes. L'analyse comparative des données qualitatives a été faite par un test de Chi2 ou test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles.
Une analyse multivariée a été effectuée pour le critère de jugement principal et les critères secondaires, à l'aide d'une régression logistique avec pour variables d'ajustement la période, la corticothérapie anténatale, la RPM, la chorioamniotite, le terme, le PAG (variables d'ajustement définies a priori selon les données de la littérature).

Une valeur de $p < 0,05$ était retenue comme significative avec un intervalle de confiance à 95%.

3. Résultats

Population

Un total de 403 enfants sur 573 enfants éligibles (70,3%) a été recruté. 205 enfants ont été inclus dans la période 1 et 198 enfants inclus dans la période 2. Un enfant a été exclu de l'analyse de données dans la période 1 du fait d'une absence de compte-rendu d'hospitalisation (*Figure 5).*

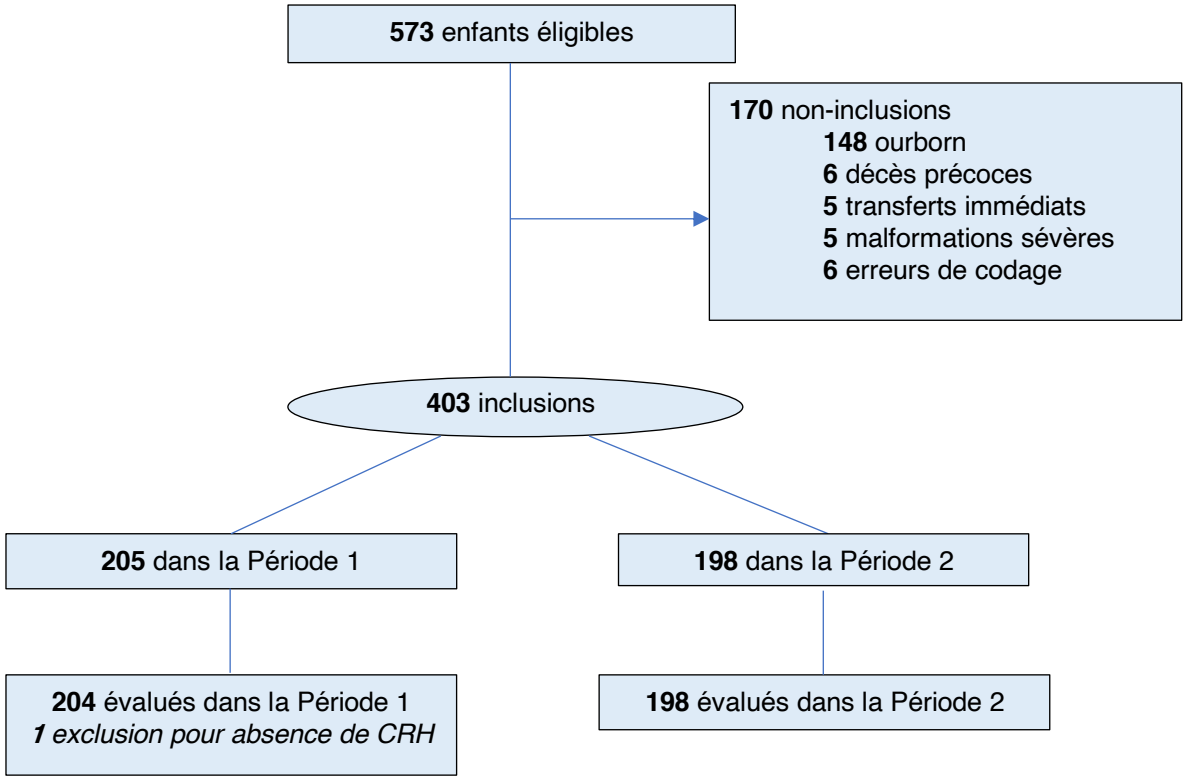


Figure 5 - Flow-chart

Les deux groupes étaient différents dans leurs caractéristiques cliniques. Plus spécifiquement, les enfants de la période 2 naissaient plus prématurément (âge gestationnel moyen de 28,1 SA {DS 2,56} vs 28,8 SA {DS 2,77}) et avaient un score d'Apgar plus bas à M5 (score d'Apgar médian de 8 {IQR 6-10} vs 9 {IQR 7-10}) et à M10 (9 {IQR 8-10} vs 10 {IQR 9-10}). L'incidence des MAP était plus importante en période 1 (60 vs 48%). Le sulfate de magnésium était administré plus régulièrement en période 2 (66 vs 50%).

Les autres critères étaient comparables entre les deux groupes (*Tableau 1*).

Groupe	**Période 1 (n = 204)**	**Période 2 (n = 198)**	p
Sexe, nb (%)			0.7
Masculin	107 (52)	100 (51)	
Féminin	97 (48)	98 (49)	
Corticothérapie anténatale, nb (%)			0.19
Aucune	22 (11)	12 (6)	
Incomplète	41 (20)	37 (19)	
Complète	141 (69)	149 (75)	
Sulfate de Magnésium anténatal, nb (%)	102 (50)	130 (66)	**< 0,01**
Grossesse multiple, nb (%)	68 (33)	56 (28)	0.13
Complications maternelles, nb (%)			
Pré-éclampsie	34 (17)	43 (22)	0.2
HELLP syndrome	11 (5)	12 (6)	0.77
Hématome rétro-placentaire	10 (5)	15 (8)	0.27
Menace d'accouchement prématuré	123 (60)	95 (48)	**0.013**
Rutpure prématurée des membranes	61 (30)	64 (32)	0.6
Chorioamniotite	15 (7)	19 (10)	0.42
Antibioprophylaxie maternelle, nb (%)	103 (50)	90 (45)	0.31
Mode d'accouchement, nb (%)			0.12
Voie basse	101 (50)	78 (39)	
Césarienne avant travail	84 (41)	100 (51)	
Césarienne pendant travail	19 (9)	20 (10)	
Déclenchement, nb (%)			**< 0,01**
Aucun	84 (41)	100 (51)	
Spontané	116 (57)	84 (42)	
Provoqué	4 (2)	14 (7)	
Anesthésie, nb (%)			0.19
Aucune	39 (19)	31 (16)	
Péridurale	72 (35)	57 (29)	
Rachianesthésie	64 (31)	69 (35)	
Générale	29 (14)	41 (21)	
Âge gestationnel, SA, moyenne (DS)	28,8 (±2,77)	28,1 (±2,56)	**< 0,01**
Poids de naissance, g, moyenne (DS)	1229 (±517)	1136 (±458)	0.056
Score d'Apgar, médiane (IQR)			
M5	9 (7-10)	8 (6-10)	**0.022**
M10	10 (9-10)	9 (8-10)	**< 0,001**
pH au cordon, moyenne (DS)	7,25 (±0,108)	7,25 (±0,128)	0.92
PAG, nb (%)	23 (11)	24 (12)	0.79
Présentation, nb (%)			0.096
Sommet	140 (69)	116 (59)	
Siège	49 (24)	63 (32)	
Transverse	14 (7)	19 (10)	

SA : semaines démanorrhée complétées ; DS : déviation standard ; IQR : interquartil range

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

Résultats en rapport avec l'objectif principal

En analyse multivariée, après ajustement, l'incidence de la DBP modérée à sévère était significativement diminuée dans la population générale durant la période 2 (OR 0,45 IC95 {0,25-0,80}, p < 0,01) (*Tableau 2).*

En analyse en sous-groupes, l'incidence de la DBP modérée à sévère chez les extrêmes prématurés était statistiquement plus basse en période 2 (OR 0,38 IC95 {0,18-0,81}, p = 0,01).

On ne retrouvait pas de différence significative chez les nouveau-nés prématurés de terme plus avancé (OR 0,55 IC95 {0,20-1,51}, p = 0,25).

Aucune DBP modérée à sévère n'a été recensée dans le groupe Après chez les enfants de plus de 32 SA.

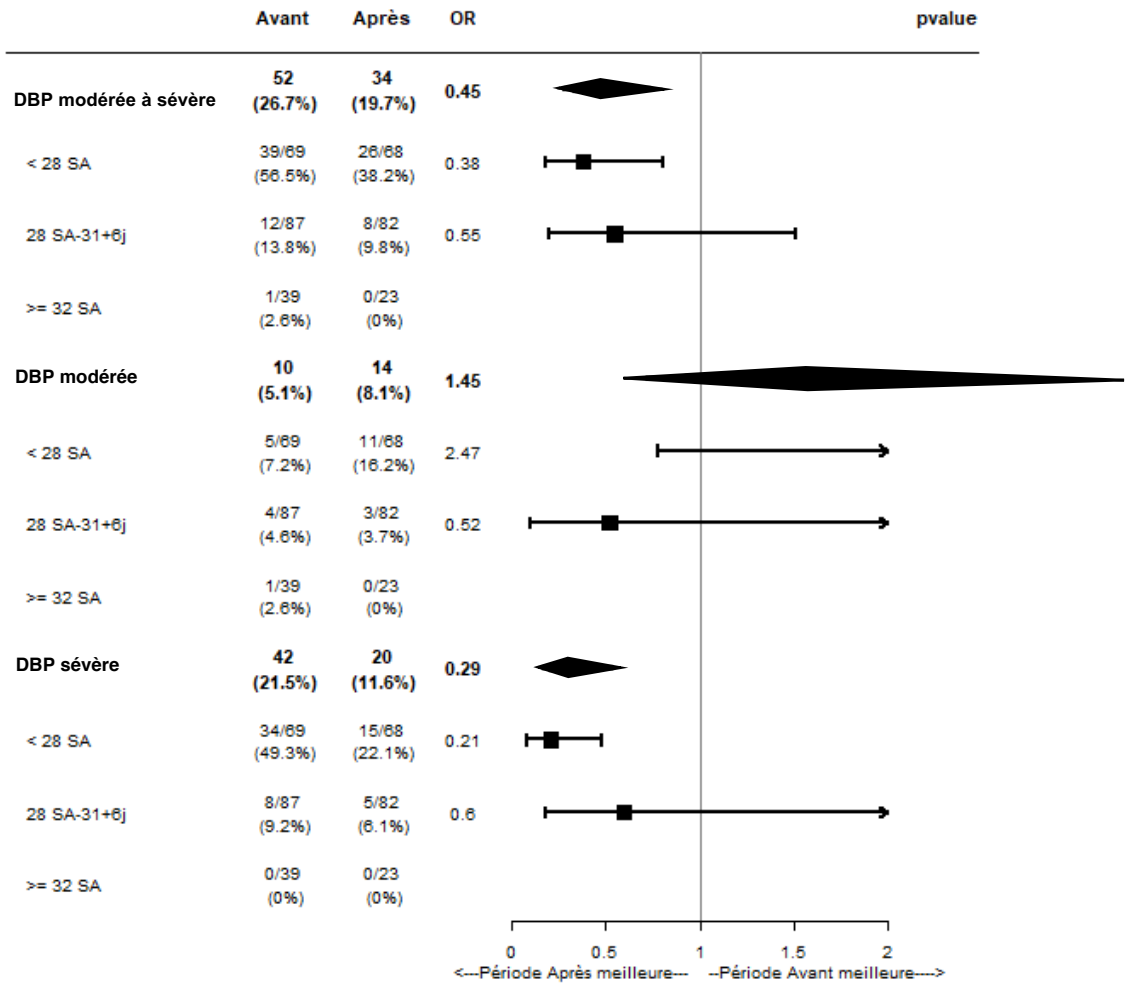


Tableau 2 - Critère de jugement principal

En analyse secondaire, la DBP modérée seule puis la DBP sévère seule étaient observées. Si la DBP modérée était identique entre les deux groupes (OR 1,45 IC95 {0,61-3,44}, p = 0,41), quel que soit le terme, la DBP sévère quant à elle était réduite significativement dans le groupe 2 (OR 0,29 IC95 {0,15-0,57}, p < 0,001), plus particulièrement chez les extrêmes prématurés (OR 0,21 IC95 {0,09-0,48}, p < 0,0001).

Résultats en rapport avec les objectifs secondaires

Concernant la technique d'administration du surfactant, la méthode LISA était utilisée chez 79 enfants (40%) durant la période 2 (*Tableau 3*). On a observé au total 8 échecs (9%) de la méthode LISA, l'échec étant défini comme la nécessité d'intuber l'enfant dans les 24 heures suivant l'administration de surfactant par méthode mini-invasive.

Les enfants de la période 1 étaient plus souvent intubés de manière invasive (182/204 {89%} vs 116/198 {59%}) pour l'administration du surfactant. Ils étaient en général plus intubés en salle de naissance (167/204 {82%} vs 118/198 {60%}). La méthode INSURE était elle aussi plus utilisée lors de la période 1 (24/204 {12%} vs 11/198 {6%}).

La première dose de surfactant était administrée au même moment entre les deux périodes (15 minutes {10-20} vs 15 minutes {8-240}). Si la dose de la première administration de surfactant était identique entre les deux groupes, les enfants de la période 2 recevaient en moyenne plus de doses de surfactant (1,34 ± 0,655 vs 1,18 ± 0,445).

On retrouvait plus de complications post-administration de surfactant durant la période 2, les complications ayant été définies par la survenue d'une bradycardie, désaturation ou pneumothorax (11% vs 3%).

Caractéristiques	Période 1 (n=204)	Période 2 (n=198)
Intubation, nb (%)	182 (89)	116 (59)
INSURE, nb (%)	24 (12)	11 (6)
LISA, nb (%)	0 (0)	79 (40)
Echec INSURE ou LISA, nb (%)	2 (8)	8 (9)
Heure de la première administration, min, médiane (IQR)	15 (10-20)	15 (8-240)
Dose administrée totale, mg, moyenne (DS)	264 (±97,2)	262 (±97,4)
Nombre d'administration, moyenne (DS)	1,18 (±0,445)	1,34 (±0,655)
Complications post-administration[a], nb (%)	6 (3)	21 (11)
Intubation en salle de naissance, nb (%)	167 (82)	118 (60)

a : bradycardie, désaturation, pneumothorax post-administration

Tableau 3 - Résultats en rapport avec la technique d'administration du surfactant

Concernant les critères de jugement secondaires principaux, la mortalité était augmentée dans le groupe 2 sans différence statistiquement significative après ajustement (OR 1,88 IC95 {0,87-4,07}, p = 0,11). Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans les analyses en sous-groupes.

L'incidence de décès et/ou comorbidités importantes de la prématurité était également augmentée sans différence significative durant la période 2 (OR 1,48 IC95 {0,86-2,55}, p = 0,16) (*Tableau 4*).

Caractéristiques	Période 1 (n=204)	Période 2 (n=198)	OR ajustés	p
Décès, nb (%)	13 (6)	25 (13)	1,88 [0,87-4,07]	0.11
< 28 SA	12 (15)	21 (24)	1,68 [0,71-4,00]	0.24
28 SA - 31 SA + 6 jours	1 (1)	3 (4)	2, 78 [0,27-29,08]	0.39
>= 32 SA	0 (0)	1 (4)	0,78 [-]	1
Décès ou comorbidités[a], nb (%)	33 (16)	51 (26)	1,48 [0,86-2,55]	0.16
< 28 SA	26 (33)	38 (43)	1,31 [0,66-2,61]	0.44
28 SA - 31 SA + 6 jours	5 (6)	11 (13)	2,28 [0,70-7,44]	0.17
>= 32 SA	2 (5)	2 (8)	0,26 [0,02-4,17]	0.34

a : HIV II/III, LMPV, ECUN >= stade 2, ROP > 3 ou traitée par laser

Tableau 4 - Principaux critères de jugement secondaires

A propos des critères pulmonaires, l'utilisation de la ventilation mécanique durant les 72 premières heures était moindre en période 2 (65% vs 90%, p < 0,001), ainsi que le recours à la ventilation mécanique durant toute la durée de l'hospitalisation (72% vs 91%, p < 0,001). (*Tableau 5*).

Il n'y avait pas de différence significative concernant les complications pulmonaires, à savoir l'incidence de pneumothorax (OR 2,41 IC95 {0,41-14,01}, p = 0,33) ou d'hémorragie pulmonaire (OR 1,26 IC95 {0,5-3,19}, p = 0,63).

Il a été observé après mise en place du protocole une diminution de la durée de ventilation mécanique (4,99 ± 10 jours vs 7,74 ± 16 jours en moyenne, p = 0,04).
On retrouvait également une réduction de la durée de l'oxygénothérapie, et une augmentation de la durée de la ventilation non invasive, sans lien statistiquement significatif.

Caractéristiques	Période 1 (n=204)	Période 2 (n=198)	OR ajustés [IC 95%]	p
Recours à la VM, nb (%)	186 (91)	142 (72)	0,16 [0,08-0,3]	**< 0,0001**
VM dans les 72h, nb (%)	183 (90)	129 (65)	0, 15 [0,08-0,27]	**< 0,0001**
Pneumothorax, nb (%)	2 (1)	4 (2)	2,41 [0,41-14,01]	0.3269
Hémorragie pulmonaire, nb (%)	9 (4)	14 (7)	1,26 [0,5-3,19]	0.6285
Durée VM, j, moyenne (DS)	7,74 (±16)	4,99 (±10)		**0.04**
Durée VNI, j, moyenne (DS)	27,9 (±34)	31,8 (±24)		0.2
Durée oxygénothérapie, j, moyenne (DS)	40,9 (±68)	34 (±37)		0.22

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; DS : déviation standard ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

Tableau 5 - Critères pulmonaires

Le nombre de chirurgies du canal artériel était identique durant les deux périodes (*Tableau 6*). Aucune fermeture percutanée du canal artériel n'a eu lieu pendant les deux périodes d'étude.

Il n'y avait pas de différence concernant l'incidence des sepsis. En revanche on notait une diminution de l'incidence des PAVM (OR 0,34 IC95 {0,17-0,68}, p < 0,01) ainsi que de la durée d'antibiothérapie totale durant l'hospitalisation pendant la période 2 (9,7 ± 11 jours vs 13 ± 17 jours).

La durée d'hospitalisation était diminuée en période 2 (62,1 ± 38 jours vs 68,8 ± 53 jours).

Caractéristiques	Période 1 (n=204)	Période 2 (n=198)	OR ajustés [IC 95%]	p
Chirurgie canal artériel, nb (%)	7 (3)	7 (4)	0,6 [0,19-1,91]	0.38
Durée hospitalisation, j, moyenne (DS)	68,8 (±53)	62,1 (±38)		0.16
PAVM, nb (%)	35 (17)	21 (11)	0,34 [0,17-0,68]	**< 0,01**
Sepsis, nb (%)	78 (38)	81 (41)	0,81 [0,51-1,3]	0.38
Durée antibiothérapie, j , moyenne (DS)	13 (±17)	9,7 (±11)		**0.025**

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; DS : déviation standard

Tableau 6 - Autres critères

4. Discussion

Rappels des résultats

Ce travail avait pour but d'évaluer l'impact du changement de protocole d'administration du surfactant pulmonaire dans le service Réanimation du CHU de Poitiers. Son but était d'observer si l'introduction du nouveau protocole permettait de diminuer l'incidence de la DBP modérée à sévère chez les prématurés hospitalisés.

Une diminution de l'incidence de la DBP modérée à sévère dans la population générale a été retrouvée durant la période 2 dans cette étude rétrospective, malgré une population plus jeune avec une moins bonne adaptation à la naissance dans le groupe après changement de protocole. Cette diminution était d'autant plus importante chez les extrêmes prématurés. Secondairement, on a constaté une diminution de l'incidence de la DBP sévère seule dans la population générale et chez les extrêmes prématurés.

On a également retrouvé en période 2 une diminution du recours à la ventilation mécanique durant l'hospitalisation et une diminution de la ventilation mécanique dans les 72 premières heures. La durée de la ventilation mécanique était raccourcie.
De plus, l'incidence des PAVM ainsi que la durée de l'antibiothérapie en moyenne étaient diminuées durant la période 2.

Aucune différence significative sur la mortalité ou sur l'incidence de la mortalité et/ou comorbidités sévèresn'a été observée entre les deux périodes. Il n'y avait pas de différence concernant les durées de ventilation non invasive ou d'hospitalisation.

Intérêts et points forts de l'étude

Cette étude était la première étude de ce type réalisée dans le service.
Ce travail permettait de mesurer les effets de la mise en place d'un protocole sur la prise en charge et le devenir des enfants hospitalisés dans notre service. Il permettait également d'observer le changement des pratiques professionnelles, et ce dans le but de suivre les nouvelles recommandations européennes et d'améliorer la qualité des soins.

Un des points forts de cette étude était le nombre d'inclusions dans chaque groupe, permettant une puissance suffisante pour mettre en évidence une différence entre les deux périodes.

L'absence de données manquantes pour le critère de jugement principal était également un point positif.

Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique.

Le critère de jugement principal, à savoir la DBP modérée à sévère, était diagnostiqué sur la nécessité d'un soutien ventilatoire ou d'une oxygénothérapie (FiO2 supérieure ou égale à 21%) à 36 SA d'âge corrigé ou au 56^{e} jour pour les prématurés de plus de 32 SA. La nécessité d'un soutien ventilatoire ou d'une supplémentation en oxygène à ce terme était laissée à l'appréciation de l'équipe, médicale et paramédicale, selon les examens cliniques et paracliniques de l'enfant. De cette évaluation subjective et dans le contexte d'une grande variabilité de pratiques, pouvait découler un biais de classement. Les pratiques professionnelles dans notre centre n'ayant pas été modifiées ces dernières années, ce biais de classement restait non différentiel puisque touchant les deux groupes de manière identique.

Afin de remédier à cette imprécision diagnostique entre les équipes, Walsh et al. ont proposé en 2003 une définition physiologique standardisée de la DBP (38), facilitant la mesure de la DBP et permettant une comparaison plus fiable de son incidence entre deux groupes (39). Cette définition standardisée repose sur la pratique d'un test à 36 SA, appelé test de Walsh (*figure 6*). Son utilisation serait intéressante pour de futures études.

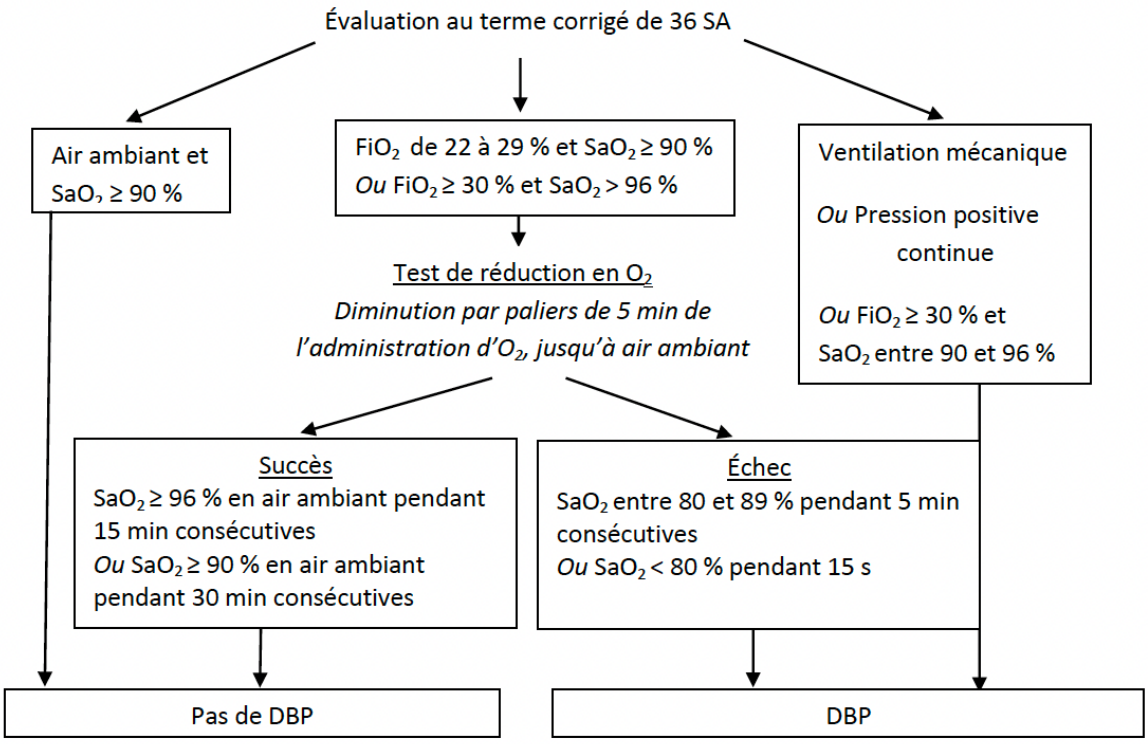


Figure 6 - Test de Walsh

L'analyse des résultats a de plus soulevé une imprécision dans l'analyse du critère de jugement principal. En effet, la définition actuelle de la DBP concerne les patients qui sont évaluables et donc vivants à 36 SA (ou au 56e jour pour les > 32 SA). Dans ce contexte, les enfants nés prématurés et décédés avant ce terme ne peuvent être diagnostiqués comme broncho-dysplasiques, sans pour autant être indemnes de toute lésion physiopathologique de la DBP. L'incidence de la DBP pourrait alors être sous-estimée. C'est dans ce sens que le NIH (National Institutes of Health) a proposé en 2018 une nouvelle définition de la DBP, avec différents seuils de FiO2 en fonction du support ventilatoire et la prise en compte des décès survenant avant 36 SA secondaires à une insuffisance respiratoire sévère (40) (*figure 7*).

Table I. Suggested refinements to the definition of BPD

A premature infant (<32 weeks' gestational age) with BPD has persistent parenchymal lung disease, radiographic confirmation of parenchymal lung disease, and at 36 weeks PMA requires 1 of the following FiO_2 ranges/oxygen levels/O_2 concentrations for ≥3 consecutive days to maintain arterial oxygen saturation in the 90%-95% range.

Grades	Invasive IPPV*	N-CPAP, NIPPV, or nasal cannula ≥ 3 L/min	Nasal cannula flow of 1-<3 L/min	Hood O_2	Nasal cannula flow of <1 L/min
I	—	21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	≥30	≥30	>70
III	>21	≥30			
III(A)	Early death (between 14 days of postnatal age and 36 weeks) owing to persistent parenchymal lung disease and respiratory failure that cannot be attributable to other neonatal morbidities (eg, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, redirection of care, episodes of sepsis, etc).				

Figure 7 - Nouvelle définition proposée par le NIH

Il existait de plus dans cette étude des facteurs de confusion, considérés dans la littérature comme facteurs de risque de la DBP, tels que l'âge gestationnel, le PAG, la RPM, la chorioamniotite ou l'absence de corticothérapie anténatale complète (41). Ces facteurs, liés aux caractéristiques intrinsèques des patients, pouvaient entraîner un biais de confusion étant donné leur distribution initiale différente dans les deux groupes. L'analyse multivariée réalisée selon les facteurs d'ajustement et l'analyse stratifiée en sous-groupe selon le terme permettaient de limiter ce biais.

Discussion en rapport avec l'objectif principal

Ce travail montre que l'utilisation de la méthode LISA de manière protocolisée dans un service de Réanimation Néonatale permet de réduire l'incidence de la DBP modérée à sévère chez les nouveau-nés prématurés, principalement chez les extrêmes prématurés (< 28 SA).

Ces conclusions vont dans le sens des deux méta-analyses publiées, qui avaient été réalisées devant l'hétérogénéité des précédentes études (15,31,32).

Ce résultat peut s'expliquer par la diminution du recours à la ventilation mécanique, principal facteur de risque de l'apparition de la DBP. En effet, il a été prouvé dans de nombreuses études que la ventilation mécanique invasive, même pour une courte période, pouvait entrainer des lésions pulmonaires aigues ou chroniques (42,43). Ces lésions pourraient s'expliquer par une perte temporaire de la capacité fonctionnelle pulmonaire, ou encore par l'apparition d'atélectasie durant le processus d'intubation.

De plus, les poumons des enfants prématurés sont particulièrement susceptibles aux lésions pulmonaires induites par la ventilation (43,44). Par exemple, Dargaville et al. ont montré dans leur étude que les enfants intubés dans les 72 premières heures après la naissance étaient plus à risque de mortalité et de DBP (45).

En évitant ainsi la ventilation invasive, notamment dans les 72 premières heures, on permet aux enfants de maintenir une ventilation spontanée de type CPAP, mode de ventilation non invasif reconnu pour réduire l'apparition de lésions alvéolaires par rapport à une ventilation mécanique via une sonde endotrachéale (46,47).

La présente étude concernait tous les prématurés nés au CHU de Poitiers, indépendamment de leur terme de naissance. L'analyse en sous-groupes par âge gestationnel a permis d'observer que la réduction de l'incidence de la DBP modérée à sévère dans la population générale était principalement due à la réduction de l'incidence chez les moins de 28 SA.

Ceci peut s'expliquer par la moindre nécessité de ventilation mécanique chez les enfants de plus de 28 SA ainsi que l'incidence plus faible de la DBP modérée à sévère chez ces enfants (dans notre étude, une seule DBP chez les enfants nés après 32 SA), ce qui conduirait à une différence plus faible entre les deux groupes et donc plus difficile à mettre en évidence (41).
Chez les plus de 32 SA, aucun bénéfice n'a encore été démontré en faveur de l'utilisation de la méthode LISA. Selon la littérature, ces enfants, plus matures, ont souvent besoin d'une sédation et analgésie plus importante pour tolérer la laryngoscopie, parfois non compatible avec le maintien d'une respiration spontanée (14).

Discussion en rapport avec les objectifs secondaires

Techniques d'administration de surfactant exogène pulmonaire

En ce qui concerne les prises en charge des détresses respiratoires des nouveau-nés prématurés, il a été observé que les enfants du groupe « avant » étaient plus souvent intubés que ceux du groupe « après » pour l'administration du surfactant exogène, ce qui était attendu si le nouveau protocole était respecté.
Les prématurés étaient également moins intubés en salle de naissance ; ces observations pouvant participer à l'explication des résultats principaux (45).

Le taux d'échecs de la méthode d'instillation de surfactant chez les enfants non intubés était similaire dans les deux groupes, suggérant qu'il n'y a pas plus de difficultés à réaliser la méthode LISA par rapport à la méthode INSURE. Dans les précédentes publications, il reste recommandé que la méthode LISA soit réalisée par des néonatologistes expérimentés (14).

L'heure de la première administration était identique dans les deux groupes, ce qui nous laisse penser que la méthode LISA ne retarde pas l'administration de surfactant.

Ceci est d'autant plus important que l'administration précoce du surfactant est essentielle dans la prise en charge de la MMH (48). De récentes études défendent même une administration précoce prophylactique à la naissance par rapport à une administration retardée sélective (31). D'autres recherches restent nécessaires à ce sujet.

Le nombre d'enfants ayant nécessité plus d'une dose de Curosurf* était plus important durant la période 2. Ce résultat a été retrouvé dans une récente cohorte historique, mais diffère de résultats de précédentes études (13,15,16). Un nombre d'administration plus important, mais également une attention plus assidue suite à l'instauration du nouveau protocole peuvent expliquer dans cette recherche l'incidence plus élevée de complications post-administrations de type bradycardies, désaturations. Ces complications ont déjà été retrouvées dans d'autres études évaluant le LISA (49–51). Leurs effets à long terme sur le développement cérébral restent à évaluer.

Critères secondaires principaux

Les analyses statistiques ont montré une augmentation du nombre de décès durant la période 2, sans différence significative après ajustement sur les facteurs de confusion. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation ou de diminution de la survie sans comorbidités.

Dans les méta-analyses, aucune différence concernant la mortalité n'a été mise en évidence. Cependant, en ce qui concerne les comorbidités, Cao and al. ont retrouvé une réduction significative de l'incidence des ROP, ainsi que des HIV/LMPV en faveur de la méthode LISA (31).

Ces conclusions, appuyées par la littérature, sont rassurantes quant au fait de l'utilisation des méthodes mini-invasives.

Critères pulmonaires

Concernant les complications pulmonaires, incluant les pneumothorax et hémorragies pulmonaires, aucune différence entre les deux groupes n'a été observée, amenant à penser que la méthode LISA est une méthode sûre.

Ces résultats, bien que secondaires, sont en accord avec les précédentes études (15,31). La méthode LISA améliorerait alors le pronostic respiratoire des enfants prématurés, sans augmenter la mortalité, les comorbidités ou les complications respiratoires post-administration.

A propos de la ventilation, la durée moyenne de ventilation invasive durant l'hospitalisation était réduite bien que la méthode LISA ait possiblement une moindre efficacité sur les enfants présentant une MMH sévère, ces derniers nécessitant la plupart du temps une ventilation invasive plus longue.

Ce travail a montré paradoxalement une augmentation de la durée de VNI, mais aussi une diminution de l'oxygénothérapie, sans différence significative. Dans la plus récente méta-analyse, une diminution de l'oxygénothérapie sans significativité a été également retrouvée (31).
Ces conclusions restent difficiles à interpréter pour la VNI, du fait de l'hétérogénéité des pratiques de sevrage de ventilation, intra- mais également inter-centres. 50% des enfants inclus de chaque période a en effet été transféré secondairement vers un autre centre. Concernant l'oxygénothérapie, les résultats sont là aussi difficiles à interpréter du fait des nombreux facteurs influant la nécessité d'un soutien par oxygène (sepsis, persistance du canal artériel …).

Autres critères
La durée d'hospitalisation était elle aussi réduite en période 2, de manière non significative ; résultat retrouvé dans la littérature, et que nous pouvons expliquer parallèlement aux durées de ventilation (31).

Sur le plan infectieux, l'incidence des PAVM était diminuée durant la période 2, ainsi que la durée cumulative de l'antibiothérapie durant l'hospitalisation. L'incidence des sepsis quant à elle était identique.
Peu d'études sur le LISA ont évalué les incidences des épisodes infectieux et les durées d'antibiothérapie en réanimation néonatale. L'équipe de Bugter aux Pays-Bas par exemple a publié en 2020 une étude de cohorte historique dans laquelle ils retrouvent une diminution significative de la durée des antibiotiques après mise en place du protocole LISA (13).

Ces résultats sont prometteurs et nécessitent de futures études, sachant qu'il a déjà été montré que les antibiotiques prescrits durant les premières semaines de vie chez les enfants prématurés entrainaient notamment une perturbation dans le développement du microbiote (52).

Validité externe et perspectives

Le présent travail a montré que l'instauration d'un protocole incluant la méthode LISA, provoquant un changement de pratiques professionnelles, permet la diminution de l'incidence de la DBP modérée à sévère dans une population type d'une réanimation néonatale de niveau III, plus particulièrement chez les extrêmes prématurés.

Si la littérature commence à être abondante sur les bénéfices à court terme de la méthode LISA, il reste de multiples interrogations, notamment sur les populations spécifiques pour lesquelles elle est efficace, ses effets à long terme, mais également sur la meilleure méthode de réalisation.

En effet, il manque des études pour préciser le bénéfice de cette méthode chez certaines populations spécifiques de prématurés, à savoir les plus de 32 SA (53), mais également les moins de 25 SA, qui nécessitent très fréquemment une ventilation invasive dans un contexte d'apnées répétées, instillation de surfactant invasive ou non.

De futures études au long cours restent à réaliser afin d'observer les effets au long terme, bénéfiques ou non, de l'utilisation de la méthode LISA. Celles-ci pourront recueillir des données sur le développement psychomoteur, le devenir neurologique ou respiratoire des enfants prématurés, comme dans la récente étude espagnole d'Isidro et al. (54).

A propos de la meilleure méthode de réalisation, certaines recherches sont en cours notamment sur les sédations à administrer durant la procédure (55). Les techniques de sédations-analgésie étant très disparates entre les services, il serait intéressant d'évaluer si une sédation est plus efficace et/ou plus sûre, en fonction du terme de naissance par exemple.

L'administration systématique en prophylactique en salle de naissance reste elle aussi une question en suspens. Les futures études devront mettre en évidence les bénéfices et risques de cette prise en charge, sur la nécessité d'une ventilation mécanique, la DBP, et sur les complications à court et à long terme, notamment des sédations ou de la laryngoscopie.

5. Conclusion

En conclusion, cette étude a montré que l'utilisation de la technique du *Less Invasive Surfactant Administration* (LISA) dans un service de réanimation néonatale de type III était associée à une diminution de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère chez les patients, particulièrement chez les nouveau-nés extrêmes prématurés. Son utilisation semble réalisable et sûre pour des néonatologistes entraînés. C'est pourquoi cette méthode est le mode d'instillation de surfactant recommandé dans les Recommandations Européennes pour la prise en charge des détresses respiratoires néonatales de 2019 pour les enfants respirant spontanément en CPAP (12). Il reste cependant plusieurs questions sans réponse à propos de cette technique, notamment en ce qui concerne les populations pour lesquelles elle est le plus efficace et la moins néfaste, sur ses effets au long cours mais également sur les sédations à utiliser pour son application optimale. D'autre part, cette recherche a permis de supposer un effet bénéfique de la méthode LISA sur les durées d'antibiothérapie pendant l'hospitalisation d'un enfant prématuré. Ces résultats, déjà retrouvés dans de précédentes études, pourraient entraîner d'autres recherches permettant de faire un lien entre la méthode d'instillation du surfactant pulmonaire exogène et le développement du microbiote du nouveau-né.

Références

1. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. Lancet Respir Med. 2013;1(9):728-42.
2. Gold F, Saliba E, Biran-Mucignat V,et al. Physiologie du fœtus et du nouveau-né. Adaptation à la vie extra-utérine. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2007;2(4):1-20.
3. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. Early Hum Dev. 2007;83(12):789-94.
4. Delestrain C, Flamein F, Jonard L, et al. Pathologies respiratoires de l'enfant associées à des anomalies héréditaires du métabolisme du surfactant. Rev Pneumol Clin. 2013;69(4):183-9.
5. Carnielli VP, Zimmermann LJ, Hamvas A, et al. Pulmonary surfactant kinetics of the newborn infant: novel insights from studies with stable isotopes. J Perinatol. 2009;29 Suppl 2:S29-37.
6. World Health Organization. [page consultee le 17 juillet 2020]. Preterm birth [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth.
7. Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, et al. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015;44(8):723-31.
8. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. Pediatrics. 2005;115(2):396-405.
9. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group. 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. 2015;169(3):230-8.
10. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. Neonatal Netw. 2018;37(3):169-77.
11. Chollat C, Jarreau PH. Maladie des membranes hyalines. In : Jarreau PH, Baud O, Casper C, Mitanchez D, Picaud JC, Storme L. Réanimation et soins intensifs en néonatalogie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2016. p. 161-5.
12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. Neonatology.

2019;115(4):432-50.

13. Bugter IAL, Janssen LCE, Dieleman J, et al. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study. BMC Pediatr. 2020;20(1):421.

14. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104(6):F655-9.

15. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, et al. 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. 2017;102(1):F17-F23.

16. Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2015;169(8):723-30.

17. Härtel C, Paul P, Hanke K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. Sci Rep. 2018;8(1):8333.

18. Langhammer K, Roth B, Kribs A, et al. 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. 2018;177(8):1207-17.

19. Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. Acta Paediatr. 2015;104(3):241-6.

20. Berneau P, Nguyen Phuc Thu T, Pladys P, et al. 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.

21. Bao Y, Zhang G, Wu M, et al. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. BMC Pediatr. 2015;15:21.

22. Han T, Liu H, Zhang H, et al. Minimally Invasive Surfactant Administration for the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Randomized Study in China. Front Pediatr. 2020;8:182.

23. Pérez-Iranzo A, Jarque A, Toledo JD, et al. Less invasive surfactant administration reduces incidence of severe intraventricular haemorrage in preterms with respiratory distress syndrome: a cohort study. J Perinatol. 2020;40(8):1185-92.
24. Wang XA, Chen LJ, Chen SM, et al. Minimally invasive surfactant therapy versus intubation for surfactant administration in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. Pediatr Neonatol. 2020;61(2):210-5.
25. Krajewski P, Chudzik A, Strzałko-Głoskowska B, et al. Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome--our experiences. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(10):1161-4.
26. Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, et al. Observational Study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in Preterm Infants<29 Weeks--Short and Long-term Outcomes. Z Geburtshilfe Neonatol. 2015;219(6):266-73.
27. Buyuktiryaki M, Alarcon-Martinez T, Simsek GK, et al. Five-year single center experience on surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome: LISA vs INSURE. Early Hum Dev. 2019;135:32-6.
28. Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. Early Hum Dev. 2013;89(11):875-80.
29. Halim A, Shirazi H, Riaz S, et al. Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29(3):226-330.
30. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. Neonatology. 2013;103(4):252-8.
31. Cao ZL, Pan JJ, Shen X, et al. Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-an updated meta-analysis. J Chin Med Assoc. 2020;83(2):170-9.
32. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr. 2016;175(12):1933-42.
33. Wright CJ, Polin RA. Noninvasive Support: Does It Really Decrease Bronchopulmonary Dysplasia? Clin Perinatol. 2016;43(4):783-98.
34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723-9.

35. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978;92(4):529-34.
36. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am. 1986;33(1):179-201.
37. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.
38. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, et al. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol. 2003;23(6):451-6.
39. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics. 2004;114(5):1305-11.
40. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. J Pediatr. 2018;197:300-8.
41. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. Respir Med. 2017;132:170-7.
42. Bohlin K. RDS--CPAP or surfactant or both. Acta Paediatr. 2012;101(464):24-8.
43. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. Semin Neonatol. 2002;7(5):353-60.
44. Brew N, Hooper SB, Allison BJ, et al. Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011;301(6):L917-26.
45. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. Neonatology. 2013;104(1):8-14.
46. Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. Semin Neonatol. 2002;7(5):379-89.
47. Aly H, Milner JD, Patel K, et al. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? Pediatrics. 2004;114(3):697-702.

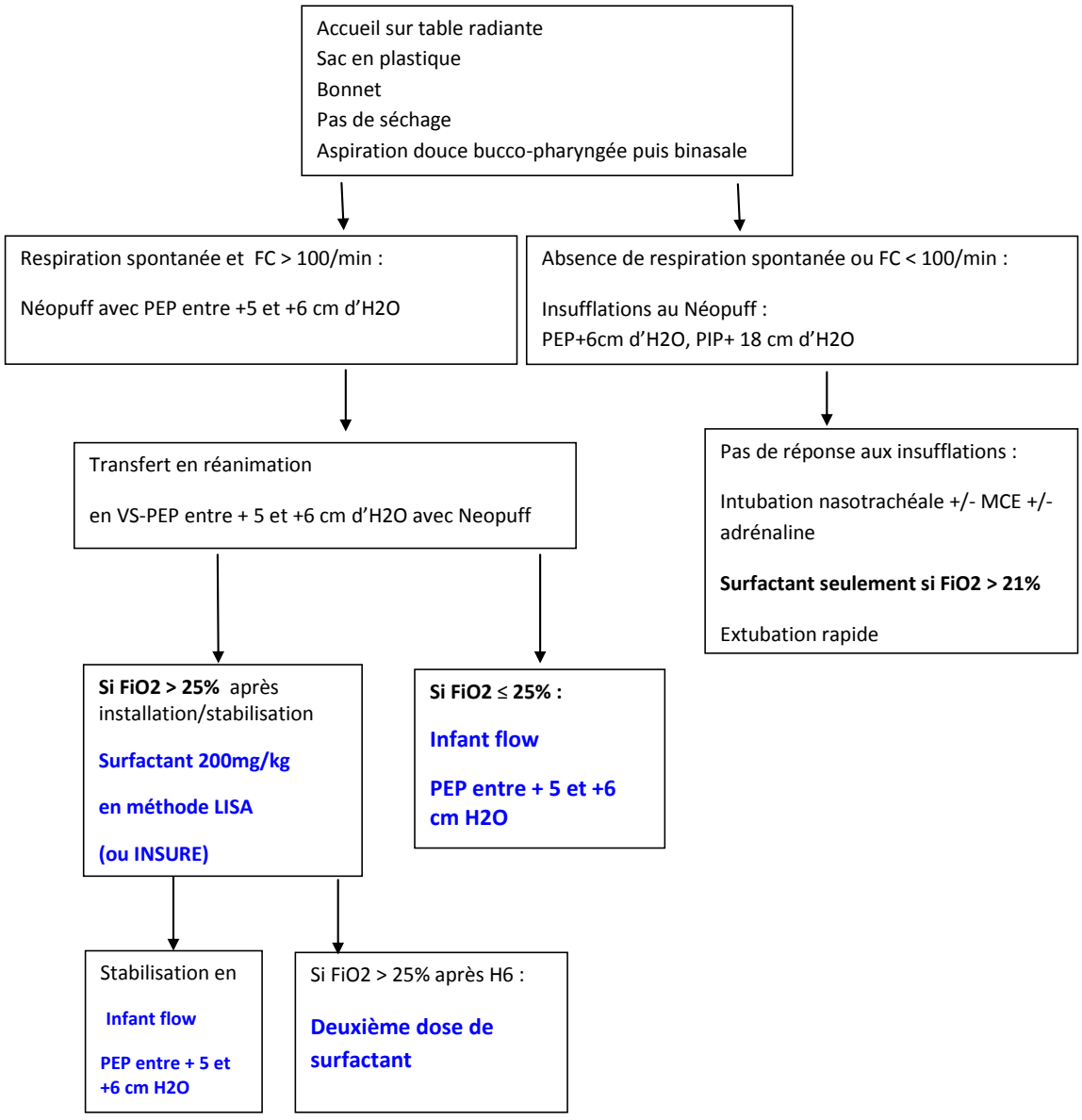
48. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001456.
49. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98(2):F122-6.
50. Kribs A, Härtel C, Kattner E, et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. Klin Padiatr. 2010;222(1):13-7.
51. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 201;378(9803):1627-34.
52. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. PLoS Pathog. 2015;11(7):e1004903.
53. Yang G, Hei M, Xue Z, et al. Effects of less invasive surfactant administration (LISA) via a gastric tube on the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants aged 32 to 36 weeks. Medicine (Baltimore). 2020;99(9):e19216.
54. Márquez Isidro E, Sánchez Luna M, Ramos-Navarro C. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(12):1919-24.
55. Chevallier M, Durrmeyer X, Ego A, et al. Propofol versus placebo (with rescue with ketamine) before less invasive surfactant administration: study protocol for a multicenter, double-blind, placebo controlled trial (PROLISA). BMC Pediatr. 2020;20(1):199.

Annexes

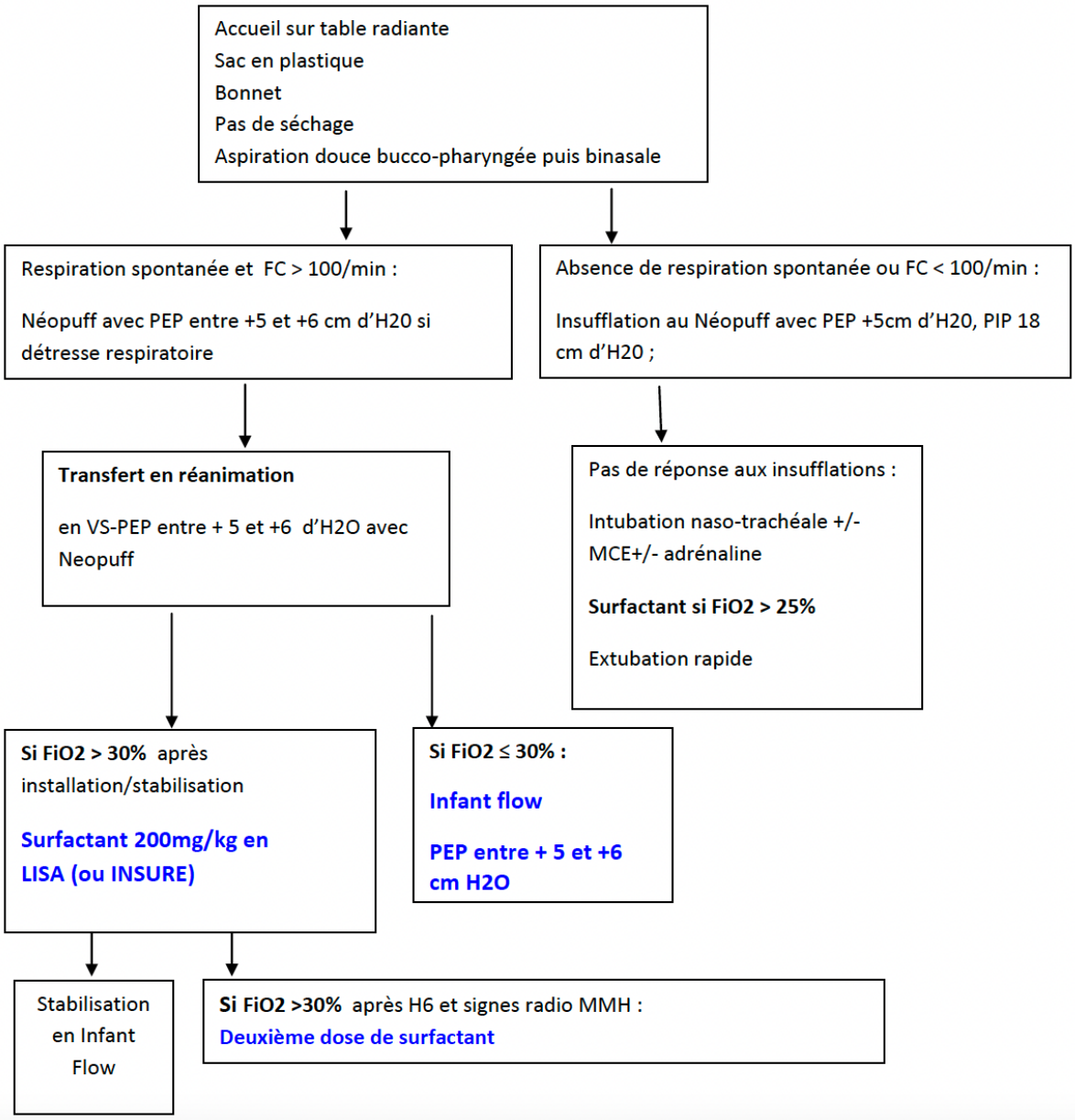
Annexe 1 – Protocole LISA

PRISE EN CHARGE INITIALE EN SALLE DE NAISSANCE

I. <u>NOUVEAU-NE < 28 SA</u>



II. NOUVEAU-NE PREMATURE > 28SA



- **Méthode LISA**

Matériel nécessaire pour technique LISA :

- LISA Cath
- Seringue de prélèvement de 5ml
- Aiguille 18 G (« pieu »)
- Surfactant 200mg/kg
- Laryngoscope/ lame adaptée
- Sédation selon opérateur (Ketalar 0.5 mg/kg à renouveler si besoin)

Matériel à préparer si échec ou complications :

- Ballon/masque adapté à l'enfant
- Sonde d'intubation 2.5/3 adapté à l'enfant
- Pince de Magill
- Adrénaline
- Atropine
- Sufentanil
- Tracrium

Etape LISA :

- Vider l'estomac
- Réchauffer surfactant
- Prélever dose surfactant 200 mg /kg
  (ou 100 mg/kg si 2ème dose)
- Retirer le masque d'infantflow
- Insérer le cathéter dans la bouche
- S'exposer et introduire cathéter à travers les cordes vocales
- Retirer le laryngoscope avec précaution
- Remettre le masque d'infantflow et maintenir la bouche fermée
- Injecter le surfactant en quelques minutes
- Retirer Cathéter

Résumé

Introduction – La dysplasie broncho-pulmonaire est une comorbidité fréquente de la prématurité. Les recommandations européennes de 2019 sur la prise en charge des détresses respiratoires néonatales encouragent l'utilisation d'une technique d'administration du surfactant pulmonaire non invasive, la méthode LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*), qui augmente la survie sans dysplasie broncho-pulmonaire dans une récente méta-analyse. Ce travail avait pour but d'observer si l'implantation de la méthode LISA dans le service de Réanimation Néonatale de type III au CHU de Poitiers avait permis de réduire l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère chez les prématurés.

Méthode – Il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective. Les enfants d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhées qui avaient reçu du surfactant après introduction du protocole LISA (Février 2018-Décembre 2020, n = 198) ont été comparés aux enfants ayant reçu du surfactant avant introduction du protocole (Décembre 2015-Janvier 2018, n = 204). La dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère était définie par la nécessité d'un soutien ventilatoire ou d'une oxygénothérapie à 36 semaines d'aménorrhées. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité, la survie sans comorbidités sévères (hémorragies intra-ventriculaires de type III/IV, leucomalacies péri-ventriculaires, entérocolites de stade 2 ou 3, rétinopathie de stade 3 ou plus), les durées de ventilation invasive et non invasive, le recours à la ventilation mécanique, les complications pulmonaires et infectieuses. Les données ont été récoltées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients, et comparées par régression logistique multivariée ajustée sur les facteurs de confusion.

Résultats – L'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère était diminuée dans le groupe Après (OR 0,45 IC95 {0,25-0,80}, $p < 0,01$), principalement chez les extrêmes prématurés (OR 0,38 IC95 {0,18-0,81}, $p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence sur la mortalité (OR 1,88 IC95 {0,87-4,07}, $p = 0,11$) ou sur l'incidence de décès ou comorbidités sévères (OR 1,48 IC95 {0,86-2,55}, $p = 0,16$). Après mise en place du protocole, les enfants avaient moins souvent recours à la ventilation mécanique durant les 72 premières heures mais également pendant toute la durée de l'hospitalisation (72% vs 91%, $p < 0,001$). La ventilation invasive durait moins longtemps (4,99 ± 10 vs 7,74 ± 16 jours en moyenne, $p = 0,04$). Il n'y avait pas de différence sur la durée de ventilation non invasive ou les complications pulmonaires. On retrouvait une diminution de l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (OR 0,34 IC95 {0,17-0,68}, $p < 0,01$) et du nombre de jours sous antibiothérapie (9,7 ± 11 vs 13 ± 17 jours), sans modification de l'incidence des sepsis.

Conclusion – L'introduction de la méthode LISA est associée à une diminution de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère. Une diminution du recours et de la durée de la ventilation mécanique a également été observée, ainsi qu'une réduction de l'incidence des pneumopathies acquises et de la durée moyenne de l'antibiothérapie, sans augmentation de la mortalité ou des comorbidités sévères par ailleurs.

Mots-clés : Prématurité, Less Invasive Surfactant Administration, Dysplasie broncho-pulmonaire

Abstract

Introduction – Bronchopulmonary dysplasia is one of the frequent major complications of prematurity. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome of 2019 recommend using a noninvasive mode of surfactant administration called LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*). Recent meta-analyzes showed that LISA might be associated with higher survival rates without bronchopulmonary dysplasia. The aim of this study was to observe if the incidence of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia was reduced after introduction of a new protocol using LISA.

Methods – This study was a retrospective, single-center study. Infants with gestational age < 37 weeks who received surfactant after introduction of LISA (February 2018 – December 2020, n = 198) were retrospectively compared to infants who received surfactant before introduction of new protocol (December 2015 – January 2018, n = 204). Moderate to severe bronchopulmonary dysplasia was defined by the need of oxygen use, respiratory support or both at 36 weeks postmenstrual age. Secondary outcomes were mortality, survival rate without severe complications of prematurity (defined by intraventricular hemorrhage grade III/IV, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis stage 2/3, retinopathy of prematurity stage 3 and more), need of mechanical ventilation, duration of invasive and noninvasive ventilation, pulmonary complications and infectious complications. The data were collected from patient files and compared by univariate analysis through Student T-test, Mann Withney-U test, Fisher's exact test, Pearson Chi-Square test. Primary and secondary outcomes were compared by multivariate logistic regression.

Results – Incidence of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia was reduced after introduction of new protocol (OR 0,45 IC95 {0,25-0,80}, p < 0,01), especially in extremely preterm infants (OR 0,38 IC95 {0,18-0,81}, p = 0,01). There were no differences in mortality OR 1,88 IC95 {0,87-4,07}, p = 0,11) or for composite outcome death or severe complications (OR 1,48 IC95 {0,86-2,55}, p = 0,16). The introduction of LISA technique reduced the need for mechanical ventilation within 72 hours after birth or the need for mechanical ventilation anytime during the hospital stay (72% vs 91%, p < 0,001). Mechanical ventilation lasted fewer days (4,99 ± 10 vs 7,74 ± 16 days, p = 0,04). No significant difference was found regarding the number of days of noninvasive ventilation or pulmonary complications. With respect to incidence of ventilator-associated pneumonia (OR 0,34 IC95 {0,17-0,68}, p < 0,01) and days of antibiotherapy (9,7 ± 11 vs 13 ± 17 days), the analysis showed that there was significant difference before and after introduction of protocol. There was no difference for incidence of sepsis.

Conclusion – The introduction of LISA is associated with a significantly reduced incidence of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. LISA may be associated with reduced need for mechanical ventilation, shorter duration of mechanical ventilation and antibiotherapy, and reduced incidence of ventilator-associated pneumonia. There was no difference for mortality or major complications.

Key words: Preterm, Less Invasive Surfactant Administration, Bronchopulmonary dysplasia

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Résumé

Introduction – La dysplasie broncho-pulmonaire est une comorbidité fréquente de la prématurité. Les recommandations européennes de 2019 sur la prise en charge des détresses respiratoires néonatales encouragent l'utilisation d'une technique d'administration du surfactant pulmonaire non invasive, la méthode LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*), qui augmente la survie sans dysplasie broncho-pulmonaire dans une récente méta-analyse. Ce travail avait pour but d'observer si l'implantation de la méthode LISA dans le service de Réanimation Néonatale de type III au CHU de Poitiers avait permis de réduire l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère chez les prématurés.

Méthode – Il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective. Les enfants d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhées qui avaient reçu du surfactant après introduction du protocole LISA (Février 2018-Décembre 2020, n = 198) ont été comparés aux enfants ayant reçu du surfactant avant introduction du protocole (Décembre 2015-Janvier 2018, n = 204). La dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère était définie par la nécessité d'un soutien ventilatoire ou d'une oxygénothérapie à 36 semaines d'aménorrhées. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité, la survie sans comorbidités sévères (hémorragies intra-ventriculaires de type III/IV, leucomalacies péri-ventriculaires, entérocolites de stade 2 ou 3, rétinopathie de stade 3 ou plus), les durées de ventilation invasive et non invasive, le recours à la ventilation mécanique, les complications pulmonaires et infectieuses. Les données ont été récoltées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients, et comparées par régression logistique multivariée ajustée sur les facteurs de confusion.

Résultats – L'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère était diminuée dans le groupe Après (OR 0,45 IC95 {0,25-0,80}, $p < 0,01$), principalement chez les extrêmes prématurés (OR 0,38 IC95 {0,18-0,81}, $p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence sur la mortalité (OR 1,88 IC95 {0,87-4,07}, $p = 0,11$) ou sur l'incidence de décès ou comorbidités sévères (OR 1,48 IC95 {0,86-2,55}, $p = 0,16$). Après mise en place du protocole, les enfants avaient moins souvent recours à la ventilation mécanique durant les 72 premières heures mais également pendant toute la durée de l'hospitalisation (72% vs 91%, $p < 0,001$). La ventilation invasive durait moins longtemps (4,99 ± 10 vs 7,74 ± 16 jours en moyenne, $p = 0,04$). Il n'y avait pas de différence sur la durée de ventilation non invasive ou les complications pulmonaires. On retrouvait une diminution de l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (OR 0,34 IC95 {0,17-0,68}, $p < 0,01$) et du nombre de jours sous antibiothérapie (9,7 ± 11 vs 13 ± 17 jours), sans modification de l'incidence des sepsis.

Conclusion – L'introduction de la méthode LISA est associée à une diminution de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire modérée à sévère. Une diminution du recours et de la durée de la ventilation mécanique a également été observée, ainsi qu'une réduction de l'incidence des pneumopathies acquises et de la durée moyenne de l'antibiothérapie, sans augmentation de la mortalité ou des comorbidités sévères par ailleurs.

Mots-clés : Prématurité, Less Invasive Surfactant Administration, Dysplasie broncho-pulmonaire