



**HAL**  
open science

# Impact de la mise en place d'un nouveau protocole d'administration du surfactant exogène sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire chez les extrêmes prématurés

Tifaine Tomczyk

► **To cite this version:**

Tifaine Tomczyk. Impact de la mise en place d'un nouveau protocole d'administration du surfactant exogène sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire chez les extrêmes prématurés. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01670370

**HAL Id: dumas-01670370**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01670370>**

Submitted on 21 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2017

N°

**THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

PAR

Tifaine TOMCZYK

Née le 22 mai 1988 à Meulan (78)

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2017

**Impact de la mise en place d'un nouveau protocole d'administration du  
surfactant exogène sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire chez  
les extrêmes prématurés**

Président du jury : Professeur Stéphane MARRET

Directrice de thèse: Docteur Lénaïg ABILY-DONVAL

Membres du jury : Professeur Christophe MARGUET, Professeur Loïc MARPEAU

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>urnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAIN</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>urnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie

Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
----------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Hanane <b>GASMI</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie



## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR**

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Remerciements

À Monsieur le Professeur Stéphane Marret,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse,

Pour votre disponibilité et votre soutien,

Pour le partage de vos connaissances,

Pour votre bienveillance à mon égard et pour la confiance que vous m'accordée.

À Madame le Docteur Lénaïg Abily-Donval,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail,

Pour la confiance que tu m'as accordée,

Pour ta disponibilité et la grande qualité de tes conseils,

Pour tes encouragements et ton aide précieuse tout au long de ce travail,

Pour ta gentillesse,

Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi.

À Monsieur le Professeur Christophe Marguet,

Pour votre soutien et votre encadrement,

Pour m'avoir donné le goût de la pneumologie pédiatrique,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

À Monsieur le Professeur Loïc Marpeau,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Merci à toutes les personnes que j'ai pu croiser et qui ont participé à ma formation.

En particulier...

Merci à l'équipe de Pédiatrie Néonatale et de Réanimation :

À Gaëlle De La Villéon, pour m'avoir donné l'envie de faire de la néonatalogie, pour m'avoir fait découvrir les soins de développement puis les troubles des apprentissages, et pour m'avoir aidé dans chacun de mes choix professionnels. Merci d'être la preuve vivante que l'on peut toujours faire plus. Merci pour ton écoute, ta bienveillance et ton soutien chaque jour, peu importe le bâtiment... Merci pour ton amitié. J'espère profondément que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.

À Caroline Lardennois, pour la qualité de ton enseignement, ta passion communicative pour la néonatalogie, pour ta bienveillance, pour ton soutien, pour ta bonne humeur (presque à toute épreuve), pour avoir été souvent mon chauffeur, et pour m'avoir tenu la main lorsqu'elle tremblait trop.

À Gaëlle Pinto-Cardoso, pour ta rigueur exemplaire et pour les gardes agréables et formatrices que nous avons partagées.

À Alexandra Chaddie, pour ta gentillesse, pour tes qualités de pédagogue et pour m'avoir régulièrement donné des nouvelles des enfants à la crèche.

À Stéphanie Torre, pour ton encadrement à l'unité kangourou.

À Didier Pinquier, pour vos conseils en infectiologie et pour votre humour.

À Thierry Blanc, pour m'avoir aidé à initier ce travail. Merci pour le petit cahier. Merci pour votre relecture et vos précieux conseils.

À Sophie Gallen et à Aurélie Labarre, pour votre bonne humeur.

Un grand merci à tous les trois pour le semestre passé en réanimation qui a été l'un des semestres les plus formateurs de mon internat.

À Stéphane Rondeau : pour ta gentillesse et ta disponibilité. Tes consultations m'ont beaucoup appris.

À Catherine Vahnulle: pour m'avoir accueillie à bras ouverts ce dernier semestre.

Merci à l'équipe du CRTLA:

À Aude Charollais : pour votre passion communicative pour le fonctionnement du cerveau de l'enfant, pour tout le bien que vous faites aux enfants et aux parents, pour votre bienveillance. Ces derniers mois passés à vos côtés ont été extrêmement enrichissants. Vous avez modifié ma vision de la pédiatrie et du reste. Merci.

À Elodie Allais : pour m'avoir fait partager certaines de tes consultations et m'avoir beaucoup appris.

Et à toute l'équipe du CRTLA pour leur accueil ce dernier semestre.

Merci à l'équipe de pédiatrie générale:

À Isabelle Michelet, pour ta gentillesse, ta disponibilité. Merci de partager ton savoir avec tant de simplicité. Merci pour tout.

À Clémentine Dumant, pour la qualité de ton encadrement aux nourrissons, pour tes distributions de bonbons pendant les cours de gastro-pédiatrie, pour les pique-niques de fin de stage. Merci pour ton investissement auprès des internes.

À Philippe Flahaut, pour m'avoir encadrée en tant qu'externe en médecine 5, puis en tant qu'interne à Vivaldi. Mes gardes aux urgences pédiatriques à tes côtés ont été très enrichissantes. Merci pour tes schémas illisibles, tes protocoles et ton humour.

À Férelle Louillet et à Françoise Broux, pour votre gentillesse et votre très grande disponibilité.

À Claire Gayet, pour ta bonne humeur pendant les gardes aux urgences.

À Sophie Léty, pour nos premières gardes aux urgences pédiatriques d'Evreux, pour tes échos avec le sourire même au beau milieu de la nuit.

Merci à l'équipe d'onco-hématologie pédiatrique :

À Cécile Dumesnil, à Bruno Filhon, à Nimrod Buchbinder, à Aude-Marie Cardine, merci pour votre encadrement durant ce semestre intense et très formateur passé à vos côtés.

À Madame le Professeur Pascale Schneider, merci pour ta gentillesse et ton soutien. Profondément, merci.

Merci à l'équipe du Belvédère :

À Célia Levavasseur, Christine Dupont-champion, Nawal Abed, Laetitia Trestard, Daniel Petit, Agathe Bouilliez et Caroline Aize-Hautefeuille, pour votre accueil et votre bienveillance, j'ai été ravie de passer ces quelques mois avec vous, à très vite...

Merci aussi :

À Madame le Professeur Agnès Liard, pour la qualité de votre enseignement lors de mon externat, pour votre gentillesse, pour vos très grandes qualités humaines, et pour le reste.

À Jean-Michel Thiron, pour m'avoir fait découvrir la pédiatrie libérale, j'ai beaucoup de chance d'avoir pu passer quelques mois à vos côtés, merci pour votre amitié.

Et aux autres pédiatres qui, de près ou de loin, ont participé à ma formation.



À mes co-internes qui sont devenus de grands chefs:

À Lise, je suis ravie de pouvoir continuer un bout de chemin avec toi.

À Emmanuelle, pour ta gentillesse, ton soutien et ton super livre.

À Marie B., pour les petits thés, les relectures et ton aide précieuse pour la réalisation de mon mémoire.

À Edouard, Céline, Mariam, Marie C.

Merci à tous pour votre travail, vos rires, et votre soutien dans les moments difficiles. Nous avons passé beaucoup de temps ensemble. Vous êtes bien plus que des collègues, je n'oublierai pas.

À mes co-internes qui deviendront de grands-chefs :

À Guillaume, Lucile B., Julie, pour votre bonne humeur pendant notre semestre en néonatal.

À Maud, Lucile T, Aïcha, Caroline V., pour me faire souvent une petite place à votre table.

Et à tous les autres internes que j'ai pu croiser pendant mon internat.

À ma famille,

À mes parents, pour votre amour et pour les valeurs que vous m'avez transmises. Merci pour votre écoute, merci de m'avoir toujours soutenue.

À mon grand frère Jérémi et à son petit Macéo, dont je suis si fière.

À ma petite sœur Juliette, qui m'a donné l'envie de faire ce métier et que j'aime tant.

À ma mémé, qui est de loin la plus géniale de toutes les mémés.

À ma belle famille, pour votre soutien et votre disponibilité.

À mes amis,

À Marion et Arnaud, pour avoir été là depuis le début et pour être toujours présents. Merci pour votre soutien, votre bienveillance, votre profonde amitié.

À Quentin, Victor, Simon et leurs jolies moitiés.

À Charlotte, Ludo, Gégé, Mathieu, Jenny, Mélanie et tous ceux sur qui je peux compter.

À Alexis, surtout à toi, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

À mon Angèle, à mon Auguste,

« Je vous aime très fort de tout mon cœur, je vous aimerai toujours quoi qu'il arrive et je vous aime chaque jour et pour toujours mes deux bébés d'amour».

## Sommaire

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	3
Liste des annexes.....	3
Liste des abréviations.....	4
1 Introduction.....	5
1.1 La prématurité.....	5
1.2 Le développement pulmonaire normal.....	6
1.3 La composition et le rôle du surfactant endogène .....	7
1.4 La maladie des membranes hyalines .....	8
1.5 La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) .....	10
1.5.1 Présentation clinique.....	10
1.5.2 Physiopathologie .....	10
1.5.3 Description lésionnelle .....	11
1.5.4 Définition actualisée.....	11
1.5.5 Incidence .....	13
1.5.6 Facteurs de risque .....	14
1.5.7 Prévention et prise en charge .....	14
1.5.8 Evolution.....	16
1.6 Le surfactant exogène et ses nouvelles méthodes d'administration.....	17
1.6.1 Les différents surfactants exogènes (SE).....	17
1.6.2 Indications du traitement par SE.....	18
1.6.3 Posologie du SE.....	18
1.6.4 Méthodes d'administration du SE.....	19
1.6.5 Evolution des pratiques - Mise en place d'un nouveau protocole d'administration du surfactant dans le service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen.....	21
1.7 Objectifs de l'étude .....	23
1.7.1 Objectif principal de notre étude : .....	23
1.7.2 Objectifs secondaires : .....	23
2 Matériel et méthode .....	24
2.1 Type d'étude.....	24
2.2 Critères d'inclusion.....	24
2.3 Critères d'exclusion .....	24

2.4	Modalités du recueil de données.....	24
2.5	Données recueillies .....	25
2.6	Critère de jugement principal .....	28
2.7	Critères de jugement secondaires.....	28
2.8	Analyse statistique .....	28
3	Résultats.....	29
3.1	Description de l'étude .....	29
3.2	Caractéristiques générales des deux populations.....	31
3.3	Modalités d'administration du surfactant exogène (SE).....	33
3.4	Evolution respiratoire.....	36
3.4.1	Ventilation invasive .....	36
3.4.2	Ventilation non invasive .....	39
3.4.3	Dysplasie bronchopulmonaire.....	40
3.5	Comorbidités .....	42
3.6	Données générales .....	42
3.6.1	Durée d'hospitalisation .....	42
3.6.2	Mortalité.....	43
4	Discussion.....	44
4.1	Principaux résultats de notre étude.....	44
4.2	Intérêts de notre étude.....	45
4.3	Faiblesses de notre étude .....	46
4.4	Validité externe de notre étude.....	47
4.4.1	La dysplasie bronchopulmonaire .....	47
4.4.2	L'administration du surfactant exogène .....	49
4.4.3	L'évolution des techniques de ventilation .....	55
4.4.4	La corticothérapie.....	58
4.4.5	Données générales .....	59
5	Conclusion .....	60
6	Bibliographie.....	61
7	Annexes .....	69

## Liste des figures

Figure 1 : Les stades du développement pulmonaire (8).....	7
Figure 2 : Radiographie pulmonaire d'un enfant porteur d'une MMH .....	9
Figure 3 : Tomodensitométrie thoracique chez des enfants présentant une DBP (30) .....	11
Figure 4 : Définition de la DBP (33) .....	12
Figure 5 : Test de Walsh (16) .....	13
Figure 6 : Préparations de surfactant exogène d'origine animale disponibles en Europe (15) .....	17
Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude, période « Avant » .....	29
Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude, période « Après » .....	30
Figure 9 : Âge gestationnel des nouveau-nés inclus (les chiffres correspondent au nombre de nouveau-nés inclus pour chaque âge gestationnel). .....	31
Figure 10 : Mode d'administration du surfactant .....	34
Figure 11 : Répartition des nouveau-nés ayant bénéficié d'une administration de surfactant exogène par méthode « INSURE » en fonction du terme.....	34
Figure 12 : Durée totale moyenne de la première intubation (en heures) en fonction du terme .....	36
Figure 13 : Durée totale moyenne de ventilation invasive (en jours) en fonction du terme .....	37
Figure 14 : Termes des nouveau-nés ré-intubés .....	38
Figure 15 : Répartition des DBP modérées et sévères selon le terme de naissance. ....	41

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales des deux populations .....	32
Tableau 2 : Motifs de ré-intubation des nouveau-nés.....	38
Tableau 3 : Comparaison des durées de ventilation non-invasive et d'oxygénothérapie avant et après la mise en place du protocole chez les nouveau-nés non décédés en période néonatale.....	39
Tableau 4 : Comparaison des durées totales moyennes de ventilation avant et après la période néonatale chez les enfants non décédés en période néonatale. ....	40
Tableau 5 : Comparaison de l'âge au sevrage en oxygène Avant et après la mise en place du protocole .....	40
Tableau 6 : Grades de sévérité de la DBP .....	41
Tableau 7 : Incidence des comorbidités sévères (pneumothorax, hémorragie pulmonaire, HIV de grade 4, LMP, ECUN, infection secondaires, rétinopathie $\geq$ stade 3) avant et après la mise en place du protocole. ....	42
Tableau 8 : Causes de décès .....	43
Tableau 9 : Survie sans DBP à 36 SA, Survie sans DBP 28 SA et Survie sans comorbidité sévère avant et après la mise en place du protocole. ....	43

## Liste des annexes

Annexe 1 : Protocole d'administration du Surfactant .....	70
Annexe 2 : Protocole corticothérapie faible dose .....	71
Annexe 3 : Prise en charge respiratoire du prématuré évoluant vers une DBP.....	75

## Liste des abréviations

AC	: âge corrigé
CPAP	: continuous positive airway pressure
CRF	: capacité résiduelle fonctionnelle
DBP	: dysplasie bronchopulmonaire
ECUN	: entérocolite ulcéro-nécrosante
fiO2	: fraction inspirée en oxygène
GDS	: gaz du sang
HIP	: hémorragie intra parenchymateuse
HIV	: hémorragie intra-ventriculaire
LCR	: liquide céphalo-rachidien
LMPV	: leucomalacie péri-ventriculaire
LNHD	: lunettes à haut débit
MAVEU	: mauvaise adaptation à la vie extra-utérine
MMH	: maladie des membranes hyalines
OR	: odd ratio
PEP	: pression expiratoire positive
SA	: semaine d'aménorrhée
SDN	: salle de naissance
SE	: surfactant exogène
VI	: ventilation invasive
VNI	: ventilation non invasive

# 1 Introduction

## 1.1 La prématurité

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé par la survenue d'une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (1).

On distingue habituellement la prématurité tardive (survenant entre 34 et 36 SA révolues), la prématurité modérée (survenant entre 32 et 33 SA révolues) et la grande prématurité (survenant entre 28 et 31 SA révolues). L'extrême prématurité est quant à elle définie par la survenue d'une naissance avant 28 SA (2).

En France, l'Enquête nationale périnatale de 2010 relevait 7,4 % de naissances avant 37 SA (naissances vivantes et mort-nés) réparties de la manière suivante : 0,7 % de naissances avant 28 SA, 0,8 % entre 28 et 31 SA, 0,8 % entre 32 et 33 SA et 5,1 % entre 34 et 36 SA révolues.

Ce chiffre est en constante augmentation compte tenu de l'augmentation des taux de grossesses multiples, de l'âge moyen des femmes lors des grossesses et de la prématurité induite (3).

En 2011, d'après l'étude EPIPAGE 2, 2,1 naissances vivantes sur 1000 ont eu lieu avant 27 SA, 7,5 naissances vivantes sur 1000 ont eu lieu entre 28 et 31 SA et 17,3 naissances sur 1000 ont eu lieu entre 32 et 34 SA ; ce qui représente au total plus de 6500 naissances en France en 2011 (4).

Les nombreux progrès réalisés ces dernières années (corticothérapie prénatale à visée de maturation pulmonaire fœtale, généralisation de l'utilisation du surfactant, progrès de la ventilation invasive (VI) et non invasive-VNI) ont permis d'améliorer la survie des prématurés (5).

En France, les taux de survie (sur le nombre de naissances vivantes) entre 1997 (cohorte EPIPAGE 1) et 2011 (cohorte EPIPAGE 2) ont augmenté de 11 % pour les 25 SA, de 18 % pour les 26 SA, de 13 % pour les 27 SA et de 12 % pour les 28 SA (4).

Cette augmentation de la survie s'est accompagnée d'une diminution de la morbidité. En effet, entre 1997 et 2011 la survie sans morbidité néonatale sévère a augmenté de 16 % chez les 25 SA, de 19 % chez les 26 SA, de 16 % chez les 27 SA, et de près de 18 % chez les 28 SA (4).



Néanmoins, la morbidité associée à la prématurité persiste et reste un problème majeur, notamment chez les grands prématurés. Les complications neurologiques (hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire), respiratoires (maladie des membranes hyalines, dysplasie bronchopulmonaire), digestives (entérocolite ulcéro-nécrosante), infectieuses ou encore ophtalmologiques (rétinopathie du prématuré) conditionnent souvent le devenir à court, moyen et long terme de ces enfants.

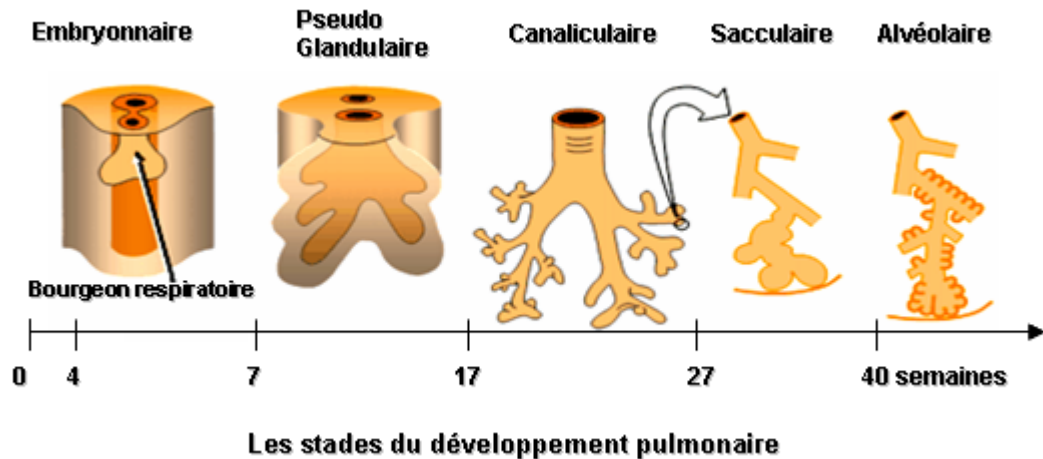
Dans le cas de l'extrême prématurité les complications respiratoires et cérébrales sont les plus fréquentes (6).

## 1.2 Le développement pulmonaire normal

Le développement embryonnaire pulmonaire comprend 5 phases (7) (figure 1):

- la phase embryonnaire (0-7 SA) correspond à la formation de la trachée, des bronches souches droite et gauche, et des bronches lobaires et segmentaires.
- la phase pseudo-glandulaire (7-17 SA) correspond au début de la différenciation des cellules épithéliales, au prolongement des voies aériennes distales jusqu'aux bronchioles terminales.
- la phase canaliculaire (17-27 SA) correspond à la formation des alvéoles primitives, à la différenciation des pneumocytes de type I et II et à la formation de la barrière alvéolo-capillaire. Le surfactant, produit par les pneumocytes de type II, est détectable à partir de 24 SA.
- la phase sacculaire (28 à 36 SA) pendant laquelle se produit une réduction de l'épaisseur des parois alvéolaires et une augmentation du volume des espaces aériens distaux permettant de meilleurs échanges gazeux.
- la phase alvéolaire (36 SA à 2 ans) : qui est la phase de division et de multiplication des alvéoles.

Le développement vasculaire pulmonaire accompagne ces différentes phases.



*Figure 1 : Les stades du développement pulmonaire (8)*

C'est au troisième trimestre de la grossesse que la capacité pulmonaire augmente rapidement parallèlement à l'affinement des parois alvéolaires permettant ainsi une augmentation de la surface des échanges gazeux (9). Toute interruption précoce de ce processus de maturation peut entraîner une altération de la fonction et de la physiologie pulmonaire (10).

### 1.3 La composition et le rôle du surfactant endogène

Le surfactant est un mince film lipido-protéique qui tapisse l'épithélium alvéolaire (11). Il est composé de 90 % de lipides (principalement des phospholipides) et de 10 % de protéines dont 3 % de protéines dites spécifiques du surfactant pulmonaire (SP-A, SP-B, SP-C et SP- D) qui après une longue période de maturation conféreront au surfactant ses propriétés tensio-actives. Il est synthétisé par les pneumocytes de type II, stocké sous forme d'inclusions lamellaires et sécrété à la naissance, où sa principale fonction est de diminuer la tension de surface alvéolaire. Il permet ainsi aux alvéoles de ne pas se collaber totalement, même en fin d'expiration, et permet donc de maintenir une capacité résiduelle fonctionnelle, de réduire le travail respiratoire et d'améliorer les échanges gazeux. En plus de ses propriétés mécaniques, le surfactant a une action anti-infectieuse et anti-œdémateuse. Il joue également un rôle dans l'homéostasie alvéolaire en protégeant l'alvéole de certaines protéines sériques (comme l'albumine) (12) (13) (14).

## 1.4 La maladie des membranes hyalines

La détresse respiratoire néonatale du prématuré reste un problème majeur même si sa prise en charge n'a cessé d'évoluer ces dernières années permettant la survie de nouveau-nés de plus en plus immatures (15).

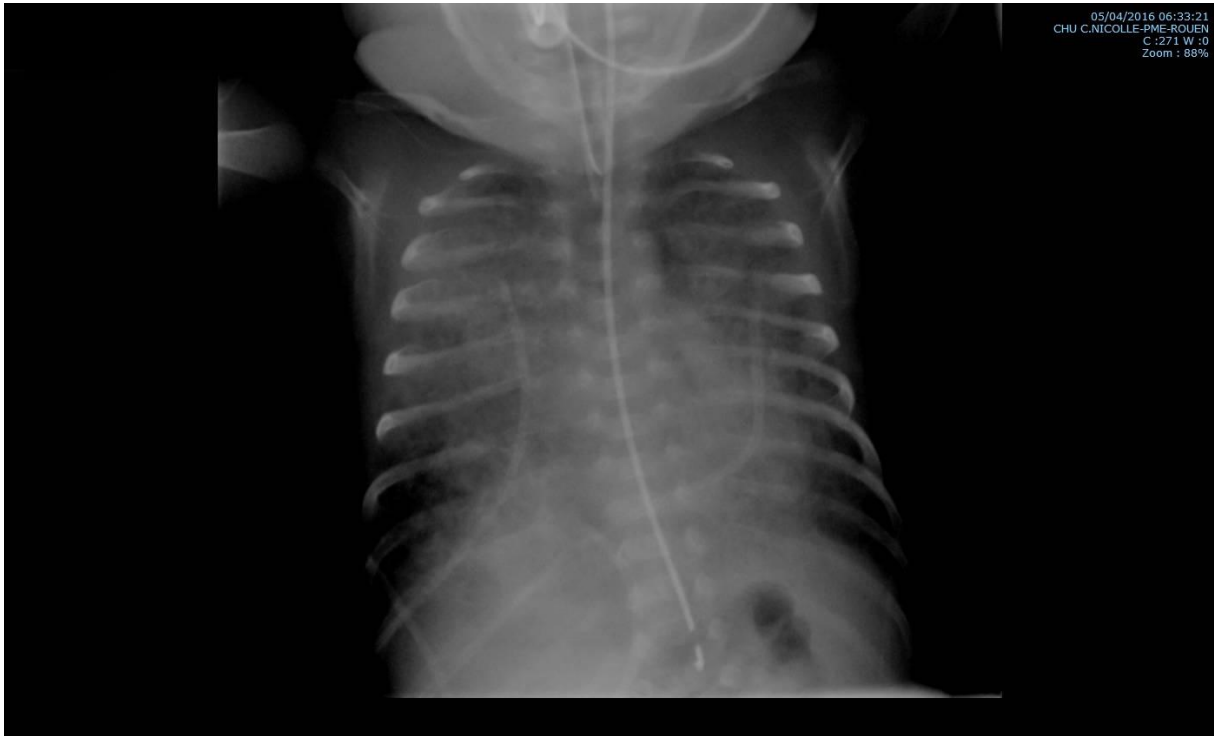
La maladie des membranes hyalines (MMH) est due à une insuffisance quantitative et qualitative du surfactant. Ce déficit est à l'origine d'un collapsus alvéolaire responsable d'un shunt droit-gauche intra pulmonaire et d'une hypoxémie associés à un effondrement majeur de la compliance alvéolaire.

Elle survient essentiellement chez le prématuré et son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. En l'absence de maturation pulmonaire fœtale par corticoïdes, son incidence est d'environ 60 % chez le nouveau-né d'âge gestationnel inférieur à 30 SA et de près de 100 % chez les moins de 26 SA (16).

Les facteurs favorisants sont la naissance par césarienne, l'âge de la mère (17), l'anoxie périnatale, les naissances multiples, le diabète gestationnel et les hémorragies fœto-maternelles (18). Les facteurs protecteurs sont le sexe féminin (19) et la peau noire (16). Le retard de croissance intra-utérin est un facteur de risque actuellement discuté(20) (21) (22) (23).

La MMH réalise un tableau de détresse respiratoire aiguë, habituellement sans intervalle libre après la naissance. Le geignement expiratoire (freinage glottique) est caractéristique. Les signes de lutte peuvent manquer chez le prématuré.

La radiographie thoracique (figure 2) met classiquement en évidence des opacités diffuses bilatérales et symétriques sous forme de micro-granité, un bronchogramme aérien et une diminution des volumes pulmonaires. Ces signes peuvent varier en fonction de la sévérité de l'atteinte respiratoire mais aussi en fonction de la prise en charge (surfactant, CPAP...) (15). Il en est de même pour les gaz du sang. Classiquement ils mettent en évidence une hypoxémie pure dans les formes modérées (liée au shunt intra-pulmonaire). Dans les formes plus sévères ils mettent en évidence une hypercapnie avec acidose.



*Figure 2 : Radiographie pulmonaire d'un enfant porteur d'une MMH*

La prise en charge repose principalement sur la corticothérapie prénatale (24), la ventilation (qui sera développée dans le chapitre « DBP ») et l'administration de surfactant exogène (SE).

L'évolution sans traitement par surfactant exogène se fait classiquement par une aggravation progressive des signes respiratoires et de l'oxygène-dépendance pendant 24 à 48 heures puis une stabilisation jusqu'à la 72<sup>ème</sup> heure de vie et enfin une amélioration rapide entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour. Cette évolution est totalement différente après administration de SE puisqu'on observe habituellement une amélioration quasi-immédiate des échanges gazeux.

Les complications respiratoires sont principalement les épanchements gazeux intra-thoraciques, les surinfections broncho-pulmonaires et l'évolution vers une DBP (12).

## 1.5 La dysplasie bronchopulmonaire (DBP)

### 1.5.1 Présentation clinique

La dysplasie bronchopulmonaire est la plus sévère et la plus fréquente des complications respiratoires chroniques liées à la prématurité. Elle a été décrite initialement à la fin des années 1960 comme la principale séquelle respiratoire des grands prématurés, résultant de la prise en charge des détresses respiratoires néonatales (ventilation mécanique et oxygénothérapie) (25).

La présentation clinique a beaucoup évolué depuis les premières formes décrites il y a 50 ans. La forme classique concernait des enfants ayant un âge gestationnel moyen de 32 SA et correspondait à une pathologie dont la part iatrogène était importante, liée à une oxygénothérapie et à une ventilation agressive. Elle était alors caractérisée par une dépendance importante et prolongée à la ventilation mécanique endotrachéale avec chez certains enfants la nécessité d'une trachéotomie pendant plusieurs mois voire années. Les progrès réalisés ces dernières années avec la généralisation de la corticothérapie anténatale, du SE et l'amélioration des techniques de ventilation ont donné naissance à une « nouvelle » forme de dysplasie broncho-pulmonaire. Cette dernière est aujourd'hui moins sévère et concerne principalement les extrêmes prématurés (moins de 28 SA). Elle se caractérise par une oxygène-dépendance modérément prolongée de quelques semaines à quelques mois (26).

### 1.5.2 Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, la DBP semble résulter aujourd'hui de l'interaction entre un poumon très immature (et probablement prédisposé génétiquement) et un environnement inadéquat (16).

En effet, la naissance prématurée induit une rupture des conditions harmonieuses de développement, en exposant brutalement le poumon immature à un environnement aérien riche en oxygène, et à une augmentation rapide du débit vasculaire pulmonaire. Ceci aboutit à une alvéolisation diminuée (avec des alvéoles peu nombreuses et larges), et à une raréfaction du lit capillaire (avec des vaisseaux dystrophiques) (27).

Elle résulte aussi d'interactions complexes de facteurs anténataux et de facteurs postnataux (induits par les soins) qui provoquent des lésions pulmonaires et engendrent des processus anormaux de cicatrisation (28) (29) (16).

### 1.5.3 Description lésionnelle

Les lésions de la DBP ont évolué en même temps que les progrès réalisés dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés.

Les formes « anciennes » et « nouvelles » de DBP sont toutes deux associées, sur le plan histologique, à des altérations de l'alvéolisation. Les avancées techniques ont néanmoins permis la disparition des lésions bronchiques et la raréfaction de la fibrose septale dans la « nouvelle » forme de DBP (30).

Cette évolution est également visible en imagerie (tomodensitométrie thoracique) puisque ces lésions bronchiques ont actuellement disparu chez les nourrissons présentant cette « nouvelle » forme de DBP. Il persiste l'atteinte parenchymateuse avec la présence de zones hyperclaires, d'opacités linéaires, de bulles et d'opacités sous-pleurales (31).



*Figure 3 : Tomodensitométrie thoracique chez des enfants présentant une DBP (30)*

### 1.5.4 Définition actualisée

La définition de la DBP a beaucoup évolué au cours du temps. Elle est actuellement définie par la nécessité d'un apport en oxygène d'au moins 28 jours. L'évaluation de l'état respiratoire à 36 SA pour les moins de 32 SA et à 56 jours d'âge post-natal pour les nouveau-nés à partir de 32 SA, caractérise quant à elle sa gravité et est corrélée au devenir respiratoire à moyen et long terme (29) (32).

La DBP est donc définie par la nécessité d'une supplémentation en oxygène pendant au moins 28 jours. Pour les moins de 32 SA, on retiendra le diagnostic de DBP légère si le nouveau-né est en air ambiant à 36 SA d'âge corrigé, de DBP modérée s'il requiert une supplémentation en oxygène avec une  $FiO_2 < 30\%$  à 36 SA d'âge corrigé, et de DBP sévère s'il requiert une supplémentation en oxygène avec une  $FiO_2 \geq 30\%$  et/ou s'il requiert une ventilation en pression positive à 36 SA d'âge corrigé (figure 4) (33).

**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 <b>plus</b>	
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.

\* A physiologic test confirming that the oxygen requirement at the assessment time point remains to be defined. This assessment may include a pulse oximetry saturation range.

BPD usually develops in neonates being treated with oxygen and positive pressure ventilation for respiratory failure, most commonly respiratory distress syndrome. Persistence of clinical features of respiratory disease (tachypnea, retractions, rales) are considered common to the broad description of BPD and have not been included in the diagnostic criteria describing the severity of BPD. Infants treated with oxygen > 21% and/or positive pressure for nonrespiratory disease (e.g., central apnea or diaphragmatic paralysis) do not have BPD unless they also develop parenchymal lung disease and exhibit clinical features of respiratory distress. A day of treatment with oxygen > 21% means that the infant received oxygen > 21% for more than 12 h on that day. Treatment with oxygen > 21% and/or positive pressure at 36 wk PMA, or at 56 d postnatal age or discharge, should not reflect an "acute" event, but should rather reflect the infant's usual daily therapy for several days preceding and following 36 wk PMA, 56 d postnatal age, or discharge.

*Figure 4 : Définition de la DBP (33)*

Cette définition de la DBP dépend directement de l'évaluation par les équipes de la nécessité d'une supplémentation en oxygène et/ou d'un support ventilatoire à 36 SA d'âge corrigé. Or, une très grande variabilité des pratiques existe entre les équipes, à l'origine d'une grande hétérogénéité des taux déclarés de DBP entre les centres. Dans ce contexte, Walsh a proposé en 2003 une évaluation standardisée des besoins en oxygène à 36 SA (34) (figure 5).

Ce test, appelé « Test de Walsh », permet de diminuer de manière importante l'hétérogénéité des taux déclarés de DBP. Il a une valeur pronostique tant sur le plan respiratoire que neurologique et un intérêt en recherche clinique puisqu'il permet de comparer les données concernant la DBP des différents centres (35). En revanche, ce test ne permet pas de déterminer si un enfant est oxygéné-dépendant ou non à 36 SA. L'oxygéné-dépendance doit en effet être évaluée par des enregistrements nocturnes de saturation en oxygène (36).

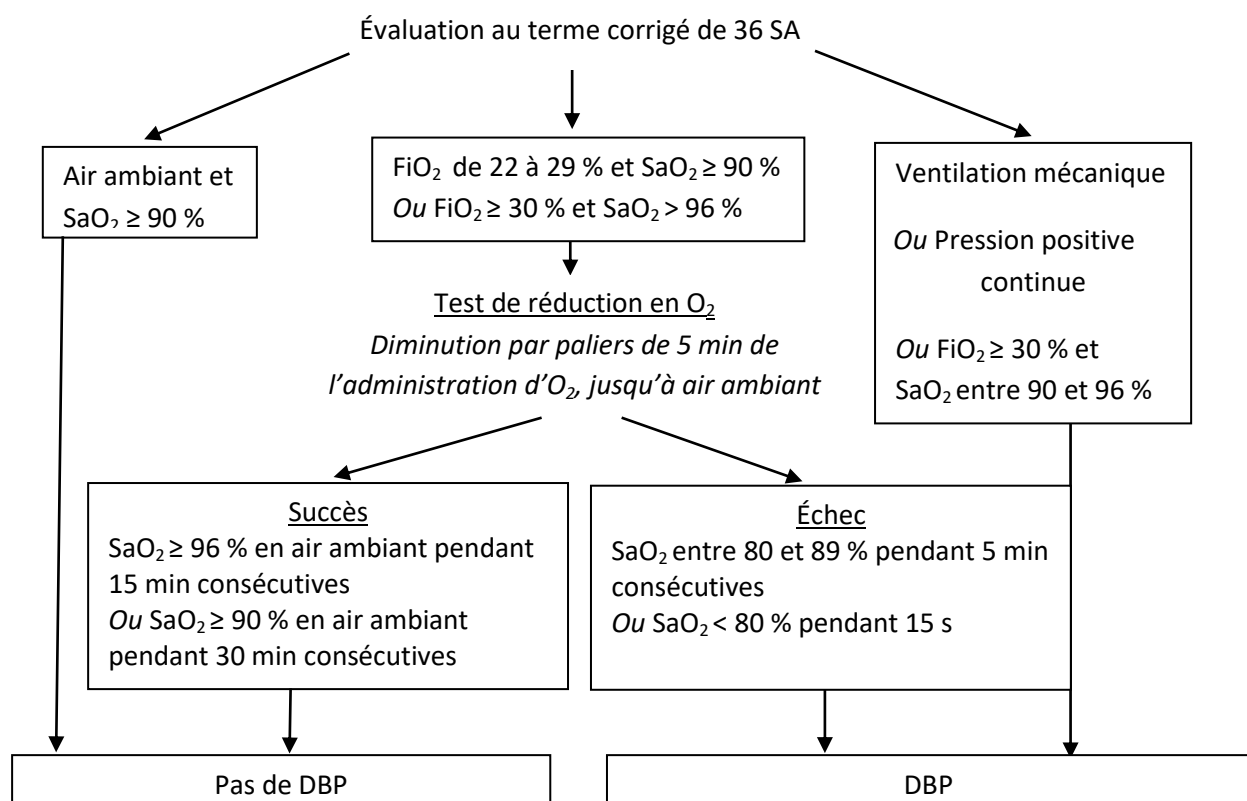


Figure 5 : Test de Walsh (16)

### 1.5.5 Incidence

Les progrès réalisés ont peu diminué la fréquence de la dysplasie bronchopulmonaire en partie en raison de la survie d'enfants de plus en plus immatures (37). En France, si l'on considère la persistance d'une oxygéné-dépendance à 36 SA, elle concerne actuellement environ 26 % des 23-26 SA et 5 % des 27-31 SA selon l'étude EPIPAGE 2 (4).



### 1.5.6 Facteurs de risque

Le principal facteur de risque est la prématurité. L'oxygénothérapie et la ventilation mécanique sont également des facteurs de risque bien connus d'évolution vers la DBP. Il en est de même pour l'inflammation, qu'elle soit anténatale comme dans la chorioamniotite (38) (dont l'effet est discuté) ou post-natale comme dans les infections secondaires. La présence d'une colonisation fœtale à *Ureaplasma urealyticum* a également été identifiée comme étant un facteur de risque d'évolution vers la DBP (33).

Le retard de croissance intra-utérin (39) et le sexe masculin (40) sont également des facteurs de risque non négligeables d'évolution vers la DBP. Des facteurs hémodynamiques comme la persistance du canal artériel (40) et des apports hydro-sodés excessifs pendant les premiers jours de vie ont également été incriminés. L'absence de corticothérapie prénatale semble être un facteur de risque d'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire même si les résultats des études sont contradictoires (41) (40). Enfin, une étude a récemment montré que le tabagisme maternel pendant la grossesse et l'hypertension artérielle maternelle était des facteurs de risque d'évolution vers la DBP (42).

### 1.5.7 Prévention et prise en charge

La prévention et la prise en charge de la DBP font l'objet de recommandations européennes qui ont été mises à jour en 2016 (43) (15).

La prévention anténatale repose principalement sur la prévention de la prématurité mais aussi sur la corticothérapie anténatale à visée de maturation pulmonaire fœtale. Cette dernière doit être réalisée dès lors que le fœtus est considéré comme étant viable et jusqu'à 34 SA lorsqu'une naissance prématurée est à craindre.

La prévention à la naissance repose sur l'optimisation de la ventilation en salle de naissance avec l'application brève d'une pression inspiratoire prolongée initiale pour établir la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) à l'aide d'un insufflateur manuel avec une pièce en T qui permet un meilleur contrôle des pressions administrées puis l'application systématique d'une pression expiratoire positive (PEP).

Un contrôle strict de l'oxygénothérapie avec l'utilisation d'un mélangeur et d'un oxymètre de pouls dès la salle de naissance est préconisé. Il est actuellement recommandé de débiter avec une  $fiO_2$  comprise entre 21 et 30 % pour les nouveau-nés de moins de 35 SA (44). Il est essentiel de limiter les variations de  $SpO_2$  (15).

Le contrôle de l'oxygénothérapie doit se poursuivre en hospitalisation avec des objectifs de saturation en oxygène compris entre 90 et 94 % d'après les dernières recommandations (15).

L'incidence de la DBP étant directement liée à l'utilisation et à la durée de ventilation endotrachéale, il est actuellement recommandé de privilégier la CPAP nasale dès la salle de naissance. Le recours à la ventilation mécanique doit être limité et, le cas échéant, elle doit être utilisée avec de faibles pressions. Un certain degré d'hypercapnie peut être toléré si le pH reste supérieur à 7,22 (15).

L'administration de SE pour le traitement de la maladie des membranes hyalines fait partie de la prévention de la DBP et sera développée par la suite.

La corticothérapie post-natale systémique n'est actuellement pas recommandée (26) même si les derniers essais thérapeutiques semblent prometteurs. Une évaluation du retentissement sur le développement neurologique à plus long terme est souhaitable(45) (46).

Les corticoïdes inhalés n'ont pas clairement démontré leur efficacité en prévention de la DBP et leurs effets à long terme n'ont pas encore été évalués. Leur utilisation n'est donc actuellement pas recommandée (47) (26).

L'aide à l'extubation après les 3 premières semaines de vie est actuellement la seule indication respiratoire où l'utilisation de corticoïdes inhalés ou systémiques peut être envisagée chez le très grand prématuré dépendant d'une ventilation mécanique agressive après plusieurs échecs d'extubation (26).

Les essais concernant le NO obtiennent des résultats contradictoires. Son utilisation n'est pas recommandée en pratique courante pour le traitement de la DBP (48).

La caféine qui est utilisée pour la prévention des apnées, en plus d'avoir un effet bénéfique sur le devenir neurodéveloppemental à long terme, semble associée à une diminution de l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA (49).

La vitamine A qui est impliquée dans la croissance, le développement et la cicatrisation pulmonaire a montré un bénéfice sur la survenue de DBP, mais du fait de ses difficultés d'administration n'est pas utilisée en routine (50). Un essai de supplémentation orale d'extrêmes prématurés est actuellement en cours (51).

L'azithromycine est efficace pour le traitement de la colonisation à *Ureaplasma Urealyticum* mais son effet protecteur contre la DBP n'est pas clairement démontré (52).

Un contrôle strict des apports hydro-sodés avec un apport calorique suffisant (53) est recommandé pour la prise en charge de ces enfants évoluant vers la DBP (54).

Enfin, bien que la persistance d'un canal artériel significatif semble jouer un rôle dans le développement d'une DBP, son traitement ne fait pas l'objet de recommandations explicites (55) (15).

### **1.5.8 Evolution**

La grande prématurité s'accompagne d'une augmentation significative de la morbidité respiratoire à long terme. La DBP est un facteur aggravant le pronostic respiratoire dans l'enfance, à l'adolescence mais aussi à l'âge adulte.

Les deux premières années de vie sont en effet marquées par une grande susceptibilité aux infections respiratoires avec un taux important de ré hospitalisations pour détresse respiratoire.

Chez l'enfant d'âge scolaire, on retrouve une symptomatologie respiratoire asthmatiforme plus fréquente, une altération des données spirométriques (syndrome obstructif d'autant plus marqué qu'il y a eu une DBP) (56) et une hyperactivité bronchique qui persiste jusqu'à l'adolescence (57).

Chez l'adulte ayant présenté une DBP on retrouve une plus grande incidence d'obstruction bronchique avec dyspnée sifflante, d'hyperréactivité bronchique non atopique, d'infections pulmonaires et de baisse de capacité à l'exercice. À long terme, l'évolution vers la BPCO et l'insuffisance respiratoire chronique est à craindre (27) (56).

## 1.6 Le surfactant exogène et ses nouvelles méthodes d'administration

### 1.6.1 Les différents surfactants exogènes (SE)

Il existe deux types de surfactants exogènes :

- Les SE naturels d'origine animale (figure 6), purifiés à partir de broyats de poumons ou de lavages broncho-alvéolaires, extraits de poumon de bœuf (Survanta®), de veau (Infasurf®), ou de porc (Curosurf®). Ces surfactants naturels ont des concentrations en phospholipides supérieures à 80 % et contiennent les protéines SP-B et SP-C, mais pas les protéines SP-A et SP-D. Dans le traitement de la maladie des membranes hyalines, le poractant alpha à la dose de 200 mg/kg est supérieur au poractant alpha à la dose de 100 mg/kg et au beractant à la dose de 100 mg/kg sans que l'on puisse réellement déterminer si la différence observée est due à la dose ou au type de surfactant administré (58).
- Les SE artificiels qui sont de deux types. Les SE d'ancienne génération ne contiennent que des phospholipides et ne sont plus utilisés car ils sont moins efficaces que les SE d'origine animale (59). Les SE de synthèse de nouvelle génération contiennent des protéines ou des peptides qui reproduisent les propriétés des protéines hydrophobes SP-B et SP-C. Ils sont plus efficaces que ceux d'ancienne génération. Le Lucinactant® par exemple contient la sinapultide qui est une protéine mimant l'activité de la protéine SP-B. Sa supériorité par rapport aux SE naturels n'a pas été démontrée (60) (61). Il n'est pas autorisé en Europe mais est autorisé par la FDA. Le rSP-C surfactant (qui contient une protéine SP-C recombinante) et le CHF 5633 de Chiesi (qui contient des analogues des protéines C et B) sont actuellement en cours d'évaluation (12) (15) (62).

**Table 2.** Surfactant preparations (animal-derived) licensed in Europe in 2016

Generic name	Trade name	Source	Manufacturer	Dose (volume)
Beractant	Survanta®	Bovine	Ross Laboratories (USA)	100 mg/kg/dose (4 ml/kg)
Bovactant	Alveofact®	Bovine	Lyomark (Germany)	50 mg/kg/dose (1.2 ml/kg)
Poractant alfa	Curosurf®	Porcine	Chiesi Farmaceutici (Italy)	100–200 mg/kg/dose (1.25–2.5 ml/kg)

*Figure 6 : Préparations de surfactant exogène d'origine animale disponibles en Europe (15)*

### 1.6.2 Indications du traitement par SE

Les dernières recommandations européennes recommandent une administration curative du surfactant exogène la plus précoce possible chez les nouveau-nés prématurés présentant une détresse respiratoire à la naissance (MMH) (15).

L'administration précoce de surfactant (avant H2) est en effet associée à une diminution du risque de pneumothorax, une diminution de la mortalité et une diminution du risque d'évolution vers la DBP par rapport à une administration plus retardée (après H2) chez les enfants présentant une MMH (63).

L'administration de surfactant exogène doit être réalisée :

- De façon systématique en salle de naissance chez les nouveau-nés ayant nécessité une intubation intra-trachéale et une ventilation mécanique pour être stabilisés (15).
- En cas d'oxygène-dépendance importante persistante à H2 définie par une  $fiO_2 > 30\%$  chez les prématurés de moins de 26 SA et par une  $fiO_2 > 40\%$  chez les prématurés de plus de 26 SA (15). Le dépassement de ces seuils de  $fiO_2$  est en effet prédictif d'un échec du maintien d'une ventilation par CPAP (indication d'intubation dans les 72 premières heures de vie) (64), lui-même associé à une augmentation de la mortalité néonatale et des morbidités sévères incluant l'évolution vers la DBP (65).
- En cas d'échec du maintien de la ventilation par CPAP pour les autres (apnées, désaturation en oxygène, persistance des signes de luttés, altération de la gazométrie...) (15).

L'administration prophylactique de surfactant en salle de naissance n'a pas fait la preuve de son efficacité par rapport à la ventilation par CPAP seule et n'est donc plus recommandée (66) (67).

### 1.6.3 Posologie du SE

La posologie actuellement recommandée en Europe est de 200 mg/kg pour le poractant alpha (58).

En cas d'inefficacité ou d'efficacité partielle, une deuxième dose voire une troisième dose peuvent être administrées à la dose de 100 mg/kg au moins 4 heures après la 1<sup>ère</sup> instillation (68).

#### 1.6.4 Méthodes d'administration du SE

L'administration de surfactant exogène se fait classiquement par la sonde d'intubation trachéale, soit par l'intermédiaire d'une sonde gastrique ou d'une sonde d'aspiration directement connectée à une seringue remplie de la quantité nécessaire de surfactant, soit en utilisant des sondes d'intubation trachéales à canalicules latéraux permettant de ne pas interrompre la ventilation.

De nouvelles méthodes d'administration ayant essentiellement comme objectif de diminuer le caractère invasif des procédures d'instillation sont actuellement disponibles (69).

La méthode « INSURE » (INTubate-Surfactant administration- Extubate) consiste en une intubation endo-trachéale classique, suivie d'une administration endo-trachéale de surfactant exogène via la sonde d'intubation et d'une extubation immédiate ou précoce (moins d'une heure entre l'administration du SE et l'extubation) (70).

Cette méthode est la méthode recommandée pour l'administration du surfactant exogène depuis 2013 (15).

Elle est associée à une diminution du recours à la ventilation mécanique lorsqu'elle est comparée à la méthode classique (administration de surfactant suivie d'une ventilation mécanique prolongée) (70) (71) (72) (73). Les résultats concernant l'éventuelle évolution vers une DBP sont plus aléatoires (74) même si une tendance à sa diminution est retrouvée dans la majeure partie des études (72).

Lorsque cette méthode « INSURE » est comparée à la ventilation par CPAP sans administration systématique de surfactant, les résultats sont moins probants. Elle est associée à une diminution du recours à la ventilation mécanique sans diminution de l'incidence de la DBP par rapport à la ventilation par CPAP seule (75) (76).

Ceci peut être expliqué par un retard à l'extubation qui pourrait favoriser les baro-traumatismes. Les facteurs potentiellement favorisants ce retard à l'extubation sont multiples : attente de réversion de la sédation, attente de stabilisation de la situation respiratoire, prise de contact du nouveau-né avec sa famille, nécessité de pose de voie d'abord veineuse, ou encore transfert avant extubation (76) (69).

C'est dans ce contexte, pour limiter les baro-traumatismes, qu'ont été développées les méthodes « mini-invasives » ou MIST.

La première méthode développée en Australie utilise un cathéter vasculaire semi-rigide pour l'administration intra-trachéale du surfactant sous laryngoscope. Elle a l'avantage de ne pas nécessiter l'utilisation d'une pince de Magill (77).

La deuxième méthode ou méthode «LISA» (Less Invasive Surfactant Administration), développée en Allemagne, utilise une sonde gastrique et nécessite l'aide d'une pince de Magill pour le passage des cordes vocales. Pendant le geste, la ventilation par CPAP est maintenue. Les études évaluant cette méthode ont mis en évidence une réduction du recours et de la durée de la ventilation mécanique. Les résultats concernant la diminution de l'incidence de la DBP sont plus aléatoires (78) (79).

Les autres méthodes mini-invasives sont dérivées de ces deux méthodes, l'objectif étant de maintenir une respiration spontanée sous CPAP pendant l'administration du surfactant.

Plusieurs études ont montré la supériorité de ces méthodes mini-invasives par rapport à la méthode « INSURE ». L'essai randomisé « Take Care » publié en 2013 retrouvait une réduction du recours à la ventilation mécanique, de la durée de ventilation mécanique et de l'incidence de la DBP dans le groupe « Take Care » en comparaison avec le groupe « INSURE » (80). Une méta-analyse récente a également retrouvé une supériorité de la méthode «LISA» par rapport à la méthode «INSURE» avec une réduction du critère composite décès ou dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA (81).

Le surfactant administré par nébulisation est en cours d'évaluation et ne fait pas encore l'objet de recommandations (82).

L'administration de surfactant par l'intermédiaire d'un masque laryngé a également été évaluée dans plusieurs études (83). Elle ne fait pas actuellement l'objet de recommandations européennes.

### 1.6.5 Evolution des pratiques - Mise en place d'un nouveau protocole d'administration du surfactant dans le service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen

Nous avons donc vu que les modalités de prise en charge des détresses respiratoires néonatales chez l'extrême prématuré conditionnaient directement leur évolution possible vers une dysplasie bronchopulmonaire.

La diminution du recours à la ventilation invasive ainsi que la diminution de la durée de ventilation invasive sont associées à une diminution de l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire.

L'administration de SE fait partie intégrante de la prise en charge de ces détresses respiratoires.

De nouvelles méthodes moins invasives d'administration du SE ont récemment vu le jour et ont fait la preuve de leur efficacité.

Dans ce contexte, un nouveau protocole d'administration du surfactant exogène a été rédigé et mis en place dans le service de Pédiatrie Néonatale et de Réanimation du CHU de Rouen en juin 2015.

Ce protocole « surfactant » contient les informations suivantes :

- Les indications d'administration du surfactant dans les 48 premières heures de vie en fonction du terme :
  - En l'absence de corticothérapie anténatale complète, pour les moins de 28 SA, indication à l'administration systématique de surfactant en salle de naissance.
  - En cas de corticothérapie prénatale complète, administration du surfactant en « rescue » :
    - Si le nouveau-né prématuré nécessite une  $fiO_2$  supérieure à 30 % (pour une  $SpO_2$  comprise entre 90 et 95 %).
    - Si le nouveau-né prématuré nécessite une intubation pour être stabilisé.
    - Si le nouveau-né prématuré ne présente pas une ventilation efficace ou s'il présente une hypercapnie ( $pCO_2 \geq 60$  mm Hg et/ou  $pH > 7,25$ ) lorsqu'il est ventilé par CPAP.
- Le lieu d'hospitalisation au décours de la salle de naissance (en réanimation de manière systématique pour les moins de 28 SA).
- Les modalités de transfert de l'enfant de la salle de naissance vers l'unité d'hospitalisation (ventilation par CPAP systématique).



- Le mode d'administration du surfactant :
  - La présentation des méthodes «INSURE» et «LISA» avec liste du matériel nécessaire et des séquences à réaliser. Le choix entre les deux méthodes est laissé au médecin.
  - Les situations pour lesquelles un échec d'extubation immédiate au décours de l'administration de SE est prévisible et pour lesquelles les méthodes «INSURE» et «LISA» ne sont pas recommandées : pathologie respiratoire d'emblée très sévère, rupture très prématurée des membranes, absence de ventilation spontanée.
  - Les informations concernant la possibilité d'une sédation en salle de naissance (laissée au libre choix du médecin) avec les drogues à utiliser.
- Les indications de la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> dose de SE.

Ce protocole a été présenté aux médecins et aux internes du service lors d'une réunion d'équipe et a fait l'objet d'une validation par l'ensemble de l'équipe médicale. Il était disponible sur le fond documentaire, accessible depuis l'ensemble des ordinateurs du service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen.

## 1.7 Objectifs de l'étude

### 1.7.1 Objectif principal de notre étude :

Evaluer l'impact de la mise en place d'un tel protocole sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire (oxygène-dépendance à 28 SA) chez les extrêmes prématurés dans notre service de Pédiatrie néonatale et réanimation du CHU de Rouen.

### 1.7.2 Objectifs secondaires :

- Evaluer l'efficacité de ce protocole (c'est-à-dire montrer que ce protocole entraînait bien une modification des pratiques professionnelles avec une augmentation de l'utilisation des techniques «INSURE» et «LISA» pour l'administration du surfactant exogène dans notre service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen).
  
- Evaluer l'impact de la mise en place d'un tel protocole sur :
  - Le recours à la ventilation mécanique.
  - La durée de ventilation mécanique.
  - La durée totale d'oxygénothérapie.
  - L'oxygène-dépendance et le type de ventilation à 36 SA, définissant le grade de sévérité de la dysplasie bronchopulmonaire.
  - La survie.
  - La durée totale d'hospitalisation.
  - Les comorbidités sévères que sont le pneumothorax, l'hémorragie pulmonaire, les hémorragies intra-ventriculaires (HIV), la leucomalacie péri-ventriculaire (LMPV), la rétinopathie du prématuré, l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) et les infections secondaires.

## **2 Matériel et méthode**

### **2.1 Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude descriptive mono-centrique de type « avant-après » au CHU de Rouen.

### **2.2 Critères d'inclusion**

L'ensemble des nouveau-nés prématurés entre 24 SA et 27 SA et 6 jours, nés au CHU de Rouen (maternité de niveau III) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 1<sup>er</sup> janvier 2015 puis entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> juin 2016 ont été inclus. Il s'agit donc d'une étude sur la très grande prématurité.

Le groupe « Avant » était constitué des nouveau-nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 1<sup>er</sup> janvier 2015 soit avant la mise en place du protocole « Surfactant » dans le service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen. Le groupe « Après » était constitué de ceux nés entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> juin 2016 soit après la mise en place de ce même protocole.

### **2.3 Critères d'exclusion**

Les nouveau-nés décédés en salle de naissance avant leur transfert dans le service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen ou dont le décès était attendu à très court terme ont été exclus de notre étude. Les nouveau-nés dont le poids de naissance était inférieur à 500 g ou qui présentaient une malformation néonatale sévère ont également été exclus de notre étude.

### **2.4 Modalités du recueil de données**

Les données ont été recueillies rétrospectivement par un investigateur pédiatre. La liste des naissances a été obtenue par extraction de données à partir de la base de données des nouveau-nés hospitalisés dans le service. Ensuite pour chaque enfant, le dossier obstétrical, le compte-rendu d'hospitalisation informatisé et le dossier « papier » ont successivement été étudiés. Le cahier dédié au recueil des protocoles « INSURE » et « LISA » listant l'ensemble des nouveau-nés ayant bénéficié de l'une de ces deux techniques et rempli de manière prospective par les médecins du service a également été consulté.

## 2.5 Données recueillies

Les données obstétricales concernant la période prénatale regroupaient :

- Le caractère unique ou multiple de la grossesse avec le rang de naissance en cas de grossesse multiple.
- La présence d'une rupture prolongée des membranes (définie par une rupture de plus de 12 heures).
- La réalisation d'une corticothérapie anténatale. La cure complète était définie par la réalisation de deux injections par voie intramusculaire chez la mère à 24 heures d'intervalle.
- La réalisation d'une antibiothérapie per partum.

Des données concernant la période néonatale ont été recueillies :

- Le type de naissance (par voie basse ou césarienne).
- Le mode d'anesthésie en cas de naissance par césarienne (anesthésie générale ou rachianesthésie).
- Le type de prématurité : la prématurité spontanée était définie comme étant la conséquence d'un travail prématuré précédé ou non d'une rupture prématurée des membranes alors que la prématurité induite était définie comme étant la conséquence d'une décision médicale motivée par une pathologie sévère engageant le pronostic maternel ou foetal.
- Le terme de naissance (déterminé par la date des dernières règles ou par la réalisation d'une échographie précoce avant la 13<sup>ème</sup> SA avec mesure de la longueur cranio-caudale).
- Le score d'Apgar à la naissance. La mauvaise adaptation à la vie extra-utérine était définie par un score inférieur à 5 à 5 minutes. Le pH au cordon était également recueilli.
- Le sexe.
- Le poids de naissance.
- La présence d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère, défini par un poids de naissance inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile selon les courbes AUDIPOG.
- La présence d'un canal artériel traité et son mode de traitement (médicamenteux par Ibuprofène selon le protocole du service ou chirurgical après échec du traitement médicamenteux).

Nous nous sommes ensuite intéressés à la prise en charge thérapeutique respiratoire en salle de naissance, en réanimation néonatale puis en unité de néonatalogie. Les informations suivantes ont été recueillies :

- La nécessité d'une intubation en salle de naissance.
- Les modalités d'administration du surfactant exogène : le lieu d'administration (en salle de naissance ou en réanimation) le délai d'administration par rapport à la naissance (avant ou après la 3<sup>ème</sup> heure de vie), la FiO<sub>2</sub> avant administration, l'éventuelle réalisation d'une gazométrie au préalable et le mode d'instillation du SE (méthode traditionnelle, « INSURE » ou « LISA »). Etait définie comme «INSURE» toute intubation pour administration de SE suivie d'une durée de ventilation invasive inférieure à 15 minutes. La nécessité d'administrer une 2<sup>ème</sup> dose de SE était également un critère recueilli.
- La durée de la première intubation.
- La nécessité éventuelle de ré-intubation avec le motif de cette nouvelle intubation et le délai par rapport à la première extubation.
- La durée totale de ventilation mécanique.
- Le recours à la ventilation par oscillations à haute fréquence (HFO).
- La nécessité d'une corticothérapie post-natale par voie générale pour permettre l'extubation suivant le protocole du service (annexe 2).
- La durée de ventilation non invasive par CPAP nasale (ventilation nasale en pression positive continue).
- La durée de ventilation non invasive par lunettes à haut débit (LNHD) qui est un dispositif permettant d'administrer un mélange d'air et d'oxygène humidifié et réchauffé à un débit supérieur à 2 L/min générant ainsi une PEP.
- La durée totale d'oxygénodépendance (qui correspond à la somme des durées des ventilations invasives et non invasives et de la durée d'oxygénothérapie aux lunettes).
- L'âge réel et l'âge corrigé au moment du sevrage en oxygène.
- La dysplasie bronchopulmonaire à J 28 (définie par la persistance d'une oxygénodépendance à 28 jours de vie), la dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA d'âge corrigé (définie par la persistance de l'oxygénodépendance à 36 SA d'âge corrigé).
- La DBP sévère était définie par la présence d'une ventilation invasive ou non-invasive à 36 SA, la DBP modérée était définie par la présence d'une oxygénothérapie via des lunettes à oxygène ou des lunettes à haut débit avec une FiO<sub>2</sub> < 30 % et la DBP légère était définie par l'absence d'oxygénothérapie à 36 SA chez des nouveau-nés oxygène-dépendants à J 28.
- La nécessité d'une corticothérapie systémique pour permettre le sevrage de la ventilation par CPAP ou le sevrage en oxygène (annexe 3).

- Le recours aux corticoïdes inhalés (Pulmicort®) en cas de DBP modérée ou sévère.
- La nécessité d'un retour à domicile sous oxygène.

Les données concernant les autres complications liées à la prématurité ont également été recueillies :

- Les infections secondaires qui correspondent aux infections néonatales bactériennes tardives survenant après la 72<sup>ème</sup> heure de vie incluant les bactériémies et les sepsis liés aux cathéters veineux ombilicaux et épicutanéocaves. L'association d'un prélèvement bactériologique positif (culture positive) et d'une antibiothérapie d'une durée minimale de 5 jours était nécessaire pour que l'infection secondaire soit retenue.
- Les hémorragies intra-ventriculaires (HIV) et les leucomalacies périventriculaires (LMPV). Le dépistage de ces complications neurologiques était réalisé par échographie transfontanellaire à J 7, J 21 et J 45 selon le protocole du service. Certains nouveau-nés inclus dans le protocole « Hémopréma » ont bénéficié d'une ETF très précoce avant la 24<sup>ème</sup> heure de vie.

Les HIV étaient classées selon la classification de PAPILE établie en 1978 : le grade I correspondant à une hémorragie sous-épendymaire isolée, le grade II à une hémorragie intra-ventriculaire sans dilatation ventriculaire, le grade III à une hémorragie intra-ventriculaire avec dilatation ventriculaire et le stade IV à une hémorragie ventriculaire avec extension parenchymateuse. Nous nous sommes ici intéressés uniquement aux HIV avec extension parenchymateuse, c'est-à-dire les HIV de grade IV.

- Les rétinopathies du prématuré dont le dépistage était réalisé à 6 semaines de vie pour tous les prématurés de moins de 30 SA selon un protocole standardisé. Nous avons utilisé la classification internationale de 1984 pour préciser leur stade évolutif.
- Les pneumothorax.
- Les hémorragies pulmonaires.
- Les entérocolites ulcéro-nécrosantes définie selon la classification de Bell modifiée.

Nous nous sommes enfin intéressés à des données plus générales concernant ces enfants :

- La survenue d'un décès en période néonatale (avant le retour à domicile) avec l'âge au moment du décès et la cause du décès.
- La durée totale d'hospitalisation.

## 2.6 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire à J 28.

## 2.7 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Le nombre d' « INSURE » et de « LISA » réalisé.
- L'incidence de la DBP à 36 SA.
- La durée moyenne de ventilation mécanique.
- La durée moyenne de ventilation non invasive.
- La durée moyenne totale de ventilation.
- La durée moyenne totale d'oxygénothérapie.
- Le taux de survie.
- La durée moyenne totale d'hospitalisation.
- L'incidence des comorbidités sévères associées.

## 2.8 Analyse statistique

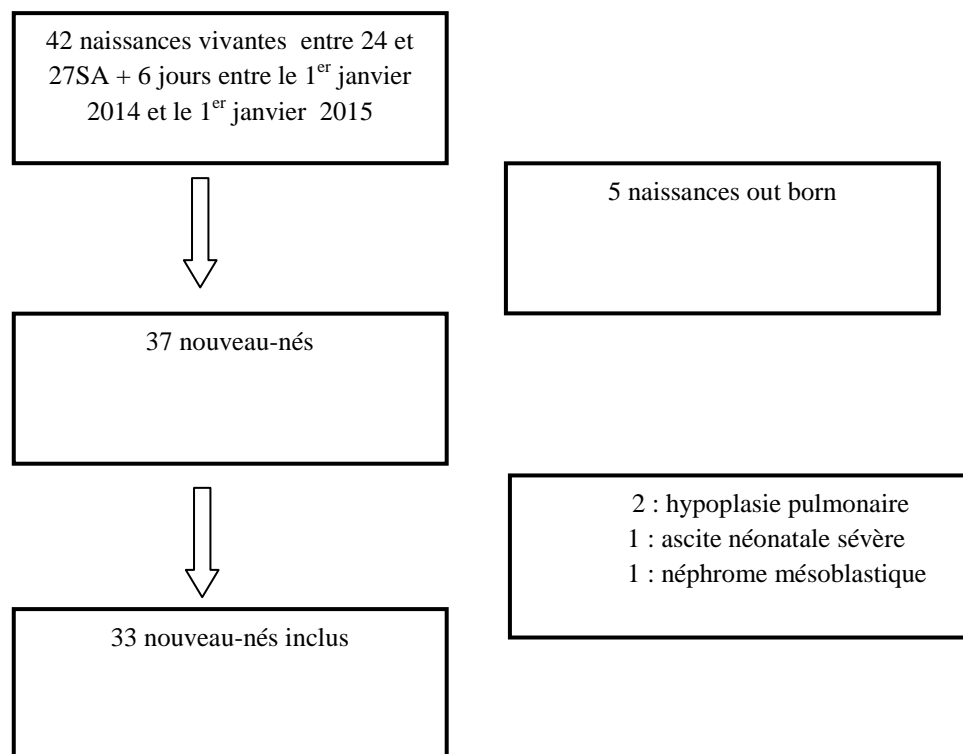
Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel 2007 et du logiciel BIOSTATGV.

Nous avons réalisé une analyse descriptive de l'ensemble des variables en utilisant médiane, moyenne et écarts-type. Nous avons comparé les variables qualitatives en utilisant un test de Fisher (devant les petits effectifs dans chaque groupe) et les variables quantitatives en utilisant un test de Mann-Whitney.

### 3 Résultats

#### 3.1 Description de l'étude

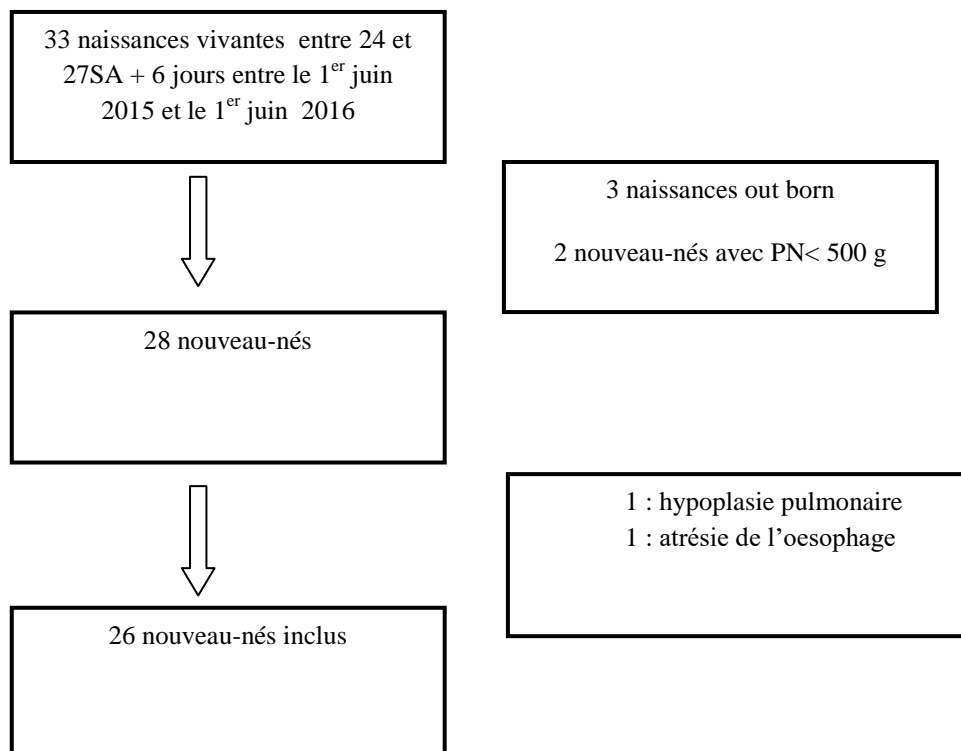
Entre le premier janvier 2014 et le premier janvier 2015, 42 enfants sont nés vivants avec un terme de naissance compris entre 24 SA et 27 SA + 6 jours. Parmi ces naissances, 5 ont eu lieu en dehors du CHU : 4 naissances en centre de niveau II (2 naissances au centre hospitalier d'Elbeuf et 2 naissances à la clinique Mathilde à Rouen) et 1 naissance à domicile. Parmi les 37 nouveau-nés « in born », 2 ont été exclus pour une hypoplasie pulmonaire, 1 pour une ascite néonatale sévère sur une probable maladie de Salla et 1 pour un néphrome mésoblastique néonatal. Au total 33 nouveau-nés ont donc été inclus sur cette période, dite période « Avant ».



*Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude, période « Avant »*



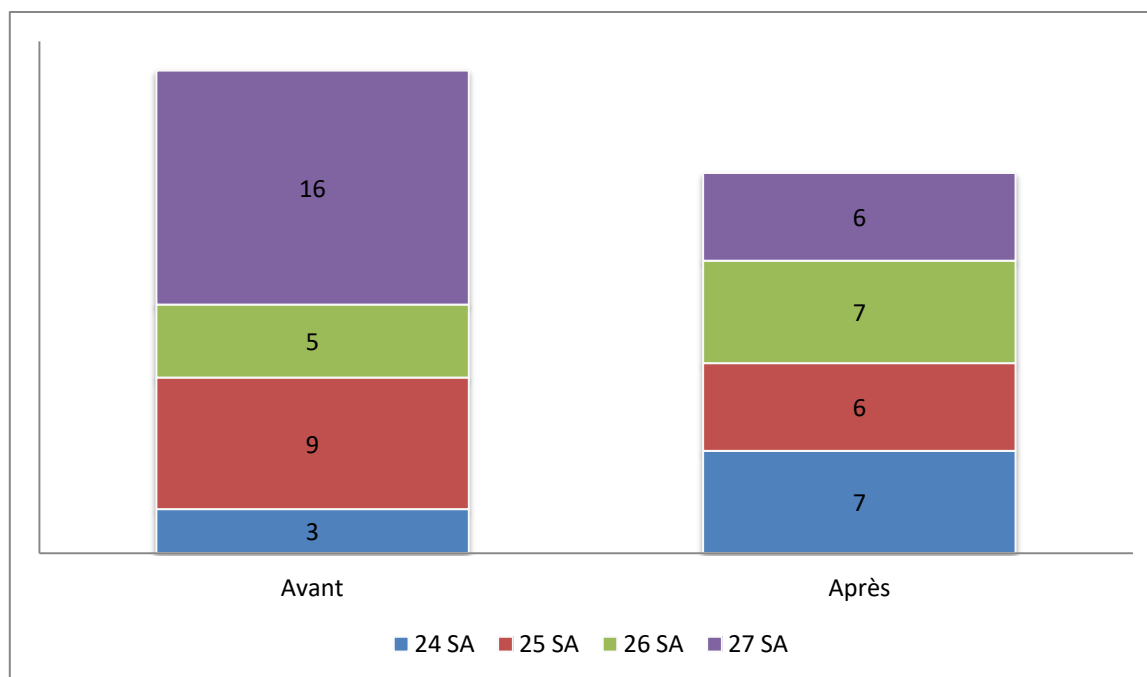
Entre le premier juin 2015 et le premier juin 2016, 33 enfants sont nés vivants avec un terme de naissance compris entre 24 SA et 27 SA + 6 jours. Parmi ces naissances, 3 ont eu lieu en dehors du CHU: 1 naissance en niveau III (hôpital Jacques Monod du Havre), 2 naissances en centre de niveau II (1 naissance au centre hospitalier du Belvédère à Rouen et 1 naissance à l'hôpital de Lisieux). Parmi les 30 nouveau-nés « in born », 2 ont été exclus pour un poids de naissance inférieur à 500 g, 1 pour une atrésie de l'œsophage et 1 pour une hypoplasie pulmonaire. Au total 26 nouveau-nés ont donc été inclus sur cette période, dite période « Après ».



*Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude, période « Après »*

### 3.2 Caractéristiques générales des deux populations

Le terme moyen était de 26 SA +/- 1 SA (avec une médiane à 26 SA) dans le groupe « Avant » et de 25,5 SA +/- 1 SA (avec une médiane à 25,5 SA) dans le groupe « Après ». La figure 9 représente le nombre exact de nouveau-nés inclus pour chaque âge gestationnel dans chacun des deux groupes « Avant » et « Après ».



*Figure 9 : Âge gestationnel des nouveau-nés inclus (les chiffres correspondent au nombre de nouveau-nés inclus pour chaque âge gestationnel).*

Le poids de naissance moyen était de 860 g (+/- 200 g avec une médiane à 830 g) dans le groupe « Avant ». Il était de 800 g (+/- 160 g, avec une médiane à 810 g) dans le groupe « Après ». Quinze virgule deux pour cent (5/33) des enfants du groupe « Avant » présentaient un retard de croissance intra-utérin contre 11,5 % (3/26) dans le groupe « Après ».

Cinquante et un virgule cinq pour cent des nouveau-nés avant la mise en place du protocole étaient de sexe masculin (17/33) contre 57,7 % (15/26) dans le groupe constitué après la mise en place du protocole.

Concernant la corticothérapie anténatale, elle avait été initiée chez 90,9 % des nouveau-nés du groupe « Avant » (30/33) et chez 100 % (26/26) des nouveau-nés du groupe « Après ». Elle avait été réalisée de manière complète chez respectivement 78,8 % (26/33) et 65,4 % (17/26) des enfants.

A la naissance, une MAVEU était retrouvée chez 15 % des nouveau-nés de du groupe « Avant » (5/33) et chez moins de 8 % des nouveau-nés du groupe « Après » (2/26).

L'ensemble des caractéristiques générales des deux populations est résumé dans le tableau 1.

	Avant (n=33)	Après (n=26)	p
Grossesse multiple	14 (42,4 %)	8 (30,8%)	0,423
RPM	10 (30,3%)	9 (34,6%)	0,784
Prématurité spontanée	22 (66,7%)	19 (73,1%)	0,777
Prématurité induite	11 (33,3%)	7 (26,9%)	0,777
Corticothérapie prénatale	30 (90,1%)	26 (100%)	0,777
Corticothérapie prénatale complète	26 (78,8%)	17 (65,4%)	0,377
Antibiothérapie per partum	18 (54,5%)	15 (57,7%)	0,882
Césarienne	14(42,4%)	11(42,3%)	1
Césarienne sous AG	4 (12,1%)	5 (19,2%)	0,488
MAVEU	5 (15,2%)	2 (7,7%)	0,449
pH moyen au cordon	7,31 (n=25)	7,31 (n=23)	0,553
Sexe masculin	17(51,5%)	15 (57,7%)	0,793
Terme (SA) (moyenne +/- écart-type)	26(+/-1)	25,5(+/-1)	0,053
PN (g) (moyenne +/- écart-type)	862(+/- 201)	807(+/- 161)	0,363
RCIU (< 10ème percentile)	5 (15,2%)	3 (11,5%)	1

*Tableau 1 : Caractéristiques générales des deux populations*

Les caractéristiques générales étaient comparables entre les deux populations.

### 3.3 Modalités d'administration du surfactant exogène (SE)

Le traitement par SE était utilisé chez plus de 90 % des nouveau-nés dans les deux groupes (chez 31 des 33 patients en 2014 et chez 24 des 26 patients en 2015-2016) ( $p=1$ ).

Lorsqu'il était administré, le SE l'était en salle de naissance dans 48,4 % (15/31) des cas en 2014 (groupe « Avant ») et dans 62,5 % (15/24) des cas en 2015-2016 (groupe « Après ») ( $p=0,413$ ). L'administration avait lieu avant H3 respectivement chez 90,3 % (28/31) et 83,3 % (20/24) des nouveau-nés ( $p=0,686$ ).

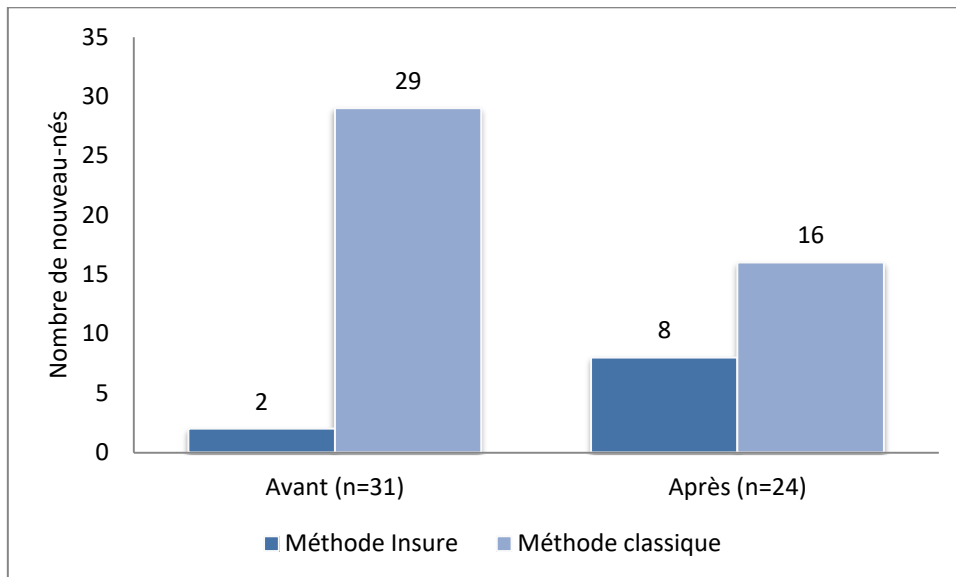
Des gaz du sang avaient été réalisés avant l'administration du surfactant chez 35,5 % des nouveau-nés traités par surfactant en 2014 (11/31) et chez 25 % des nouveau-nés en 2015-2016 (6/24) ( $p=0,558$ ).

Le pH moyen était de 7,23 +/- 0,13 (médiane à 7,26) dans le groupe « Avant » et de 7,35 +/- 0,10 (médiane à 7,35) dans le groupe « Après » ( $p=0,078$ ). La PCO<sub>2</sub> moyenne était respectivement de 50,6 +/- 18,9 mmHg (médiane à 47 mmHg) et de 35,2 +/- 13,3 mmHg (médiane à 35,65 mmHg) ( $p=0,087$ ).

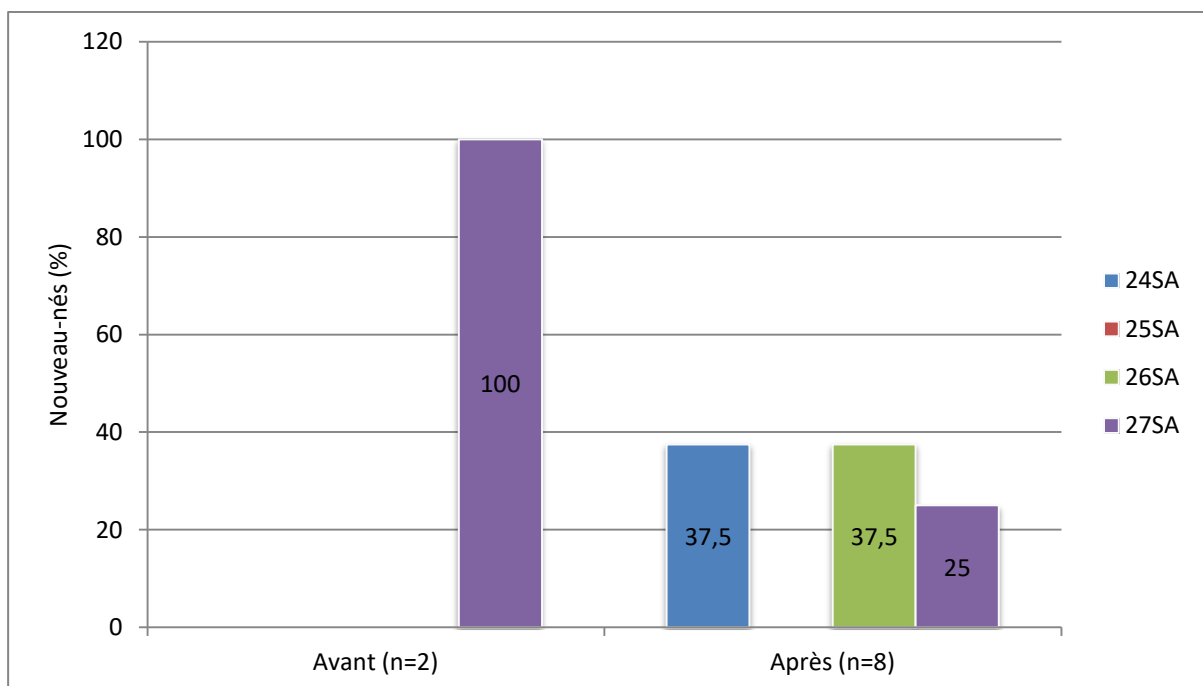
La FiO<sub>2</sub> avant l'administration du Surfactant était de 43,6 % +/- 21,8 % (médiane à 40 %) en 2014 et de 45,3 % +/- 28,3 % (médiane à 39 %) en 2015-2016 ( $p=0,833$ ).

La méthode « INSURE » avait été utilisée chez 2 nouveau-nés avant la mise en place du protocole (soit chez 6,4 % des nouveau-nés traités par surfactant) et chez 8 nouveau-nés après la mise en place du protocole (soit chez 33,3 % des nouveau-nés traités par surfactant). La mise en place du protocole était donc associée à une augmentation significative du nombre d' « INSURE » réalisés ( $p=0,015$ ) (figures 10 et 11).

La méthode « LISA » n'avait pas été utilisée, ni avant ni après la mise en place du protocole.



*Figure 10 : Mode d'administration du surfactant*



*Figure 11 : Répartition des nouveau-nés ayant bénéficié d'une administration de surfactant exogène par méthode « INSURE » en fonction du terme.*

Une deuxième dose de surfactant avait été administrée chez 8 enfants avant la mise en place du protocole (soit chez 25,8 % des enfants traités par SE) et chez 4 enfants après la mise en place du protocole (soit chez 16,7 % des enfants traités par SE) ( $p=0,519$ ). Un seul enfant avait bénéficié d'une troisième dose de SE à J 3 dans un contexte de dégradation de l'état respiratoire, il s'agissait d'un enfant né en 2015.

Seuls 4 enfants au total n'avaient pas bénéficié de traitement par SE sur notre période (2 sur la période « Avant » et 2 sur la période « Après »).

Le premier enfant, né en 2014 était une fille prématurée de 27 SA + 4 jours qui avait présenté une détresse respiratoire à la naissance ayant nécessité une intubation et une ventilation mécanique pendant 8 heures puis un relais par CPAP puis lunettes à oxygène. Le diagnostic de maladie des membranes hyalines figurait dans le compte rendu mais l'enfant n'avait pas été traité par SE. Elle avait évolué vers une DBP à J 28 et avait été sevrée en oxygène à J 60 (36 SA). Le test de Walsh était négatif et le diagnostic de DBP légère avait été retenu. Aucun élément expliquant l'absence de traitement par SE ne figurait dans le dossier.

Le deuxième enfant né en 2014 était un garçon prématuré de 27 SA + 5 jours né dans un contexte de chorioamniotite et intubé en salle de naissance devant une MAVEU. L'évolution sur le plan respiratoire avait initialement été favorable puisque l'extubation avait eu lieu à H10 avec un relai par CPAP jusqu'à J 8 puis par LNHD. Il n'avait pas bénéficié de SE. L'évolution avait été marquée par une ré-intubation à J 22 dans un contexte d'infection secondaire. Le diagnostic de DBP légère avait été retenu puisque l'enfant avait été sevré à J 57 soit à 35 SA + 5 jours d'âge corrigé.

Le troisième enfant était né en 2015, il s'agissait d'une petite fille née prématurément à 27 SA. Elle avait été ventilée au Néopuff en salle de naissance puis par CPAP jusqu'en réanimation où elle avait été maintenue sous CPAP avec une FiO<sub>2</sub> à 21 %. Elle présentait alors quelques signes de lutte (polypnée, tirage et geignement intermittent) et une hypercapnie à 60 mmHg mais n'avait alors pas reçu de SE. L'évolution avait initialement été satisfaisante sur le plan respiratoire puis elle avait été marquée par une intubation à J 14 dans un contexte d'infection secondaire puis une nouvelle intubation à J 42 pour un stridor sur un granulome inflammatoire post-intubation ayant nécessité une prise en charge chirurgicale en urgence. Le sevrage en oxygène n'avait été possible qu'à J 52 (soit à 34 SA + 2 jours d'âge corrigé), le diagnostic de DBP légère avait été retenu.

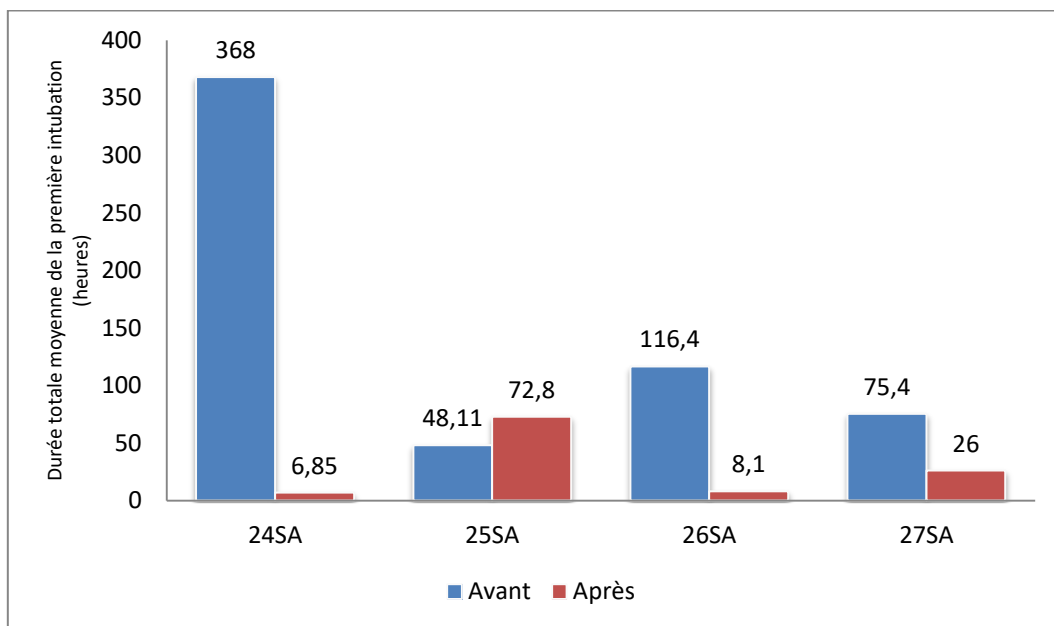
Enfin le quatrième enfant n'ayant pas reçu de traitement par SE était une petite fille née prématurément à 26 SA en 2015. Elle n'avait pas présenté de détresse respiratoire néonatale et n'avait donc pas bénéficié de traitement par SE. Elle avait initialement été ventilée par CPAP puis un relai par LNHD avait été réalisé à J 27. Le relai en air ambiant avait eu lieu à J 44 (soit à 33 SA d'AC). Cette enfant était la seule enfant n'ayant jamais été intubée sur notre période.

## 3.4 Evolution respiratoire

### 3.4.1 Ventilation invasive

L'ensemble des 33 nouveau-nés du groupe « Avant » avait bénéficié d'une intubation avant 72 heures de vie (31 en salle de naissance, 2 en réanimation). Dans le groupe « Après », 24 des 26 nouveau-nés avaient bénéficié d'une intubation avant 72 heures de vie, cette intubation avait eu lieu dans tous les cas en salle de naissance. Aucune sédation n'avait été administrée pour les nouveau-nés intubés en salle de naissance.

Pour ces enfants, la durée moyenne de la première intubation était significativement plus courte dans le groupe « Après » que dans le groupe « Avant » : 27,7 heures +/- 73,1 heures (médiane à 3,25 heures) versus 100,8 heures +/- 229,7 heures (médiane à 14 heures) ( $p=0,005$ ).

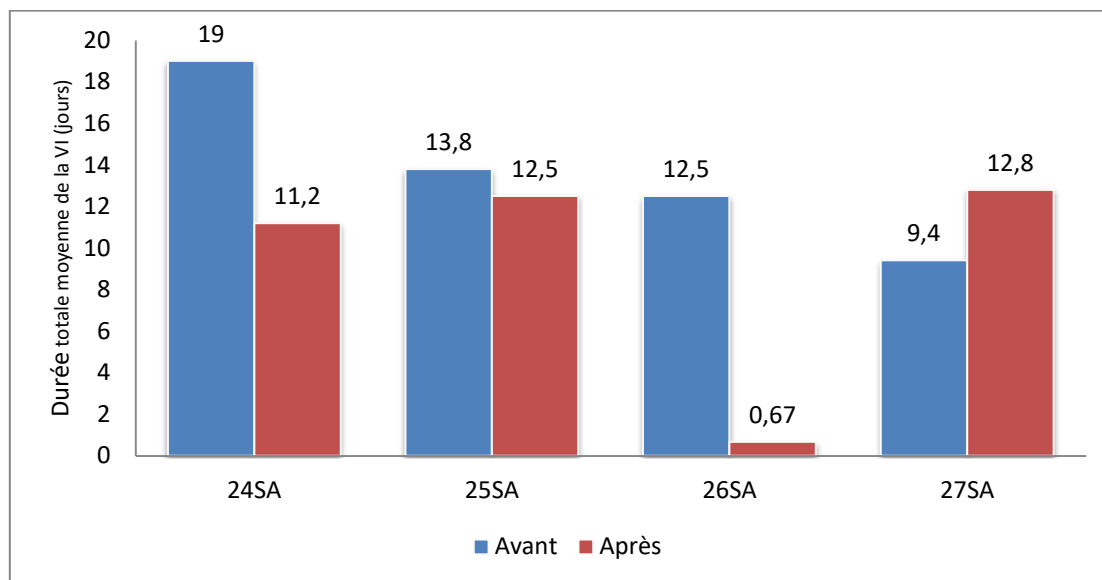


*Figure 12 : Durée totale moyenne de la première intubation (en heures) en fonction du terme*

La durée moyenne de la première intubation chez les enfants intubés avant 72 heures de vie mais n'ayant pas bénéficié d'« INSURE » était de 107,3 heures +/- 235,8 heures (médiane à 14 heures) dans le groupe « Avant » et de 41,5 heures +/- 87,1 heures dans le groupe « Après » (médiane à 12,5 heures) ( $p=0,144$ ).

Quatre-vingt-treize virgule neuf pour cent des patients du groupe « Avant » avaient bénéficié d'une ventilation mécanique (31/33). Ce taux était de 88,5 % dans le groupe « Après » (23/26) ( $p=0,646$ ).

La durée totale moyenne de ventilation invasive était de 12 jours +/- 16 jours (avec une médiane à 4 jours) en 2014 contre 9 jours +/-12 jours (avec une médiane à 3 jours) en 2015-2016 ( $p=0,680$ ).



*Figure 13 : Durée totale moyenne de ventilation invasive (en jours) en fonction du terme*

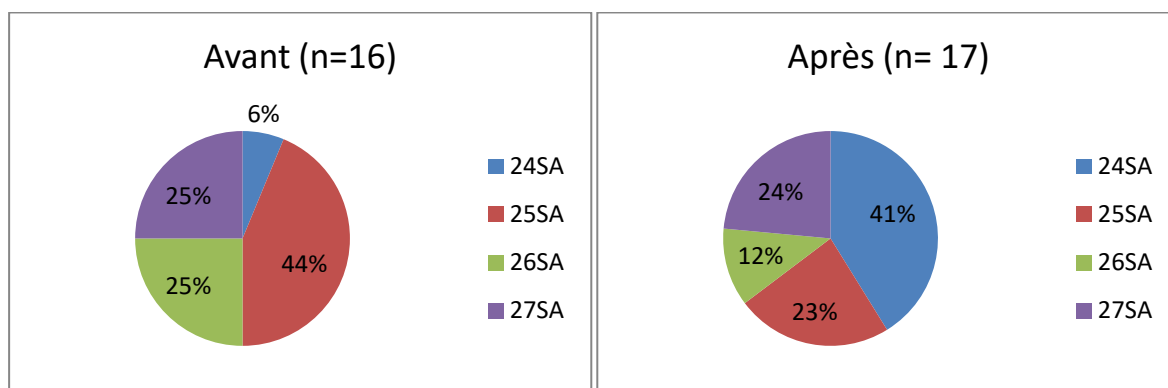
En 2014, parmi les 33 nouveau-nés intubés à la naissance, 16 nouveau-nés avaient nécessité une nouvelle intubation au cours de l'hospitalisation soit 48,5 % d'entre eux. En 2015-2016, ce chiffre était de 70,8 % (soit 17 nouveau-nés sur les 24 intubés à la naissance) ( $p=0,110$ ).

La ré-intubation avait eu lieu avant 72 heures de vie pour 5 des 16 prématurés ayant nécessité une ré-intubation en 2014 (aucun de ces nouveau-nés ré-intubés avant 72 heures de vie n'avait bénéficié d'une administration de SE par la méthode « INSURE »).

La ré-intubation avait eu lieu avant 72 heures de vie pour 10 des 17 nouveau-nés de 2015-2016 (parmi lesquels 5 avaient bénéficié d'une administration de SE par la méthode « INSURE ») ( $p=0,166$ ).



La figure 14 détaille les termes des enfants ré-intubés au cours de la période « Avant » et de la période « Après ».



*Figure 14 : Termes des nouveau-nés ré-intubés*

Le délai moyen de ré-intubation par rapport à l'extubation était alors respectivement de 296,7 heures +/- 419,3 heures (médiane à 186 heures) et de 94,5 heures +/- 124,3 heures (médiane à 28 heures) dans chacun des deux groupes ( $p=0,019$ ).

Les éléments ayant motivés la ré-intubation des enfants sont résumés dans le tableau 2.

	Avant (n=16)	Après (n=17)
Apnées/épuisement respiratoire	5	7
Majoration des besoins en O <sub>2</sub>	2	1
Hypercapnie	2	0
Malaise	1	1
Chirurgie	1	1
Pneumothorax	1	0
Infections secondaires ou suspicion d'infection secondaire	4	4
Douleur	0	1
Hémorragie digestive	0	1
Stridor/granulome inflammatoire	0	1

*Tableau 2 : Motifs de ré-intubation des nouveau-nés.*

La ventilation par oscillations à haute fréquence (HFO) avait été utilisée chez 42,4 % des patients du groupe « Avant » (14/33) et chez 38,5 % des patients du groupe « Après » (10/26) (p=0,791). Lorsqu'elle avait été utilisée, elle avait été poursuivie en moyenne pendant 7,7 jours +/- 9,8 jours (médiane à 3 jours) dans le premier groupe et pendant 4,7 jours +/- 3,9 jours (médiane à 4 jours) dans le deuxième groupe (p=0,495).

La corticothérapie systémique post-natale à visée d'extubation à 3 semaines de vie avait été utilisée, selon le protocole du service, chez 8 prématurés du premier groupe (soit dans 24,2 % des cas) et chez 6 prématurés du 2<sup>ème</sup> groupe (soit dans 23,1 % des cas) (p=1,00).

Le traitement du canal artériel avait été nécessaire chez 13 nouveau-nés dans le groupe « Avant » (soit dans 39,4 % des cas) et chez 10 nouveau-nés du groupe « Après » (soit dans 38,5 % des cas) (p=1,00). Un traitement chirurgical avait été nécessaire chez 3 patients de 2014 (soit dans 9,1 % des cas) et chez 2 patients de 2015-2016 (soit dans 7,7 % des cas) (p=1,00).

### 3.4.2 Ventilation non invasive

Les durées totales de ventilation par CPAP et par lunettes à haut débit et la durée totale d'oxygénothérapie chez l'ensemble des enfants vivants (Tableau 3) ont été recueillies. On observe une tendance à l'augmentation de la durée de ventilation par CPAP après la mise en place du protocole sans que celle-ci ne soit significative. La durée de ventilation par LNHD et la durée totale d'oxygénothérapie étaient semblables dans les deux groupes.

	Avant (n=27)	Après (n=19)	p
Durée moyenne de ventilation par CPAP en jours (+/- écart-type)	30,2 +/- 19,8	36,4 +/- 20,5	0,131
Médiane en jours	23	35	
Durée moyenne de ventilation par LNHD en jours (+/- écart-type)	11,9 +/- 8,1	10,8 +/- 7,6	0,639
Médiane en jours	12	6	
Durée moyenne totale d'oxygénothérapie en jours (+/- écart-type)	74 +/- 33,4*	74,2 +/- 38,3	0,645
Médiane en jours	63,3	59	

*Tableau 3 : Comparaison des durées de ventilation non-invasive et d'oxygénothérapie avant et après la mise en place du protocole chez les nouveau-nés non décédés en période néonatale*

\* n=26 : La durée moyenne totale d'oxygénothérapie n'était pas disponible pour un enfant

La durée totale moyenne de ventilation (somme de la durée de ventilation invasive, de la durée de ventilation par CPAP et de la durée de ventilation par LNHD) était de 50,9 jours +/- 22,9 jours (médiane à 43,4 jours) dans le groupe « Avant » et de 57,4 jours +/- 23 jours (médiane à 52,3 jours) dans le groupe « Après » (p= 0,192).

	Avant (n=27)	Après (n=19)	p
Durée totale moyenne de ventilation en jours (+/- écart-type)	50,9 +/- 22,9	57,4 +/- 23	0,192
Médiane en jours	43,4	52,3	

*Tableau 4 : Comparaison des durées totales moyennes de ventilation avant et après la période néonatale chez les enfants non décédés en période néonatale.*

Le tableau 5 résume l'âge réel et l'âge corrigé au sevrage en oxygénothérapie dans le groupe « Avant » et dans le groupe « Après ».

	Avant (n=26)	Après (n=19)	p
Age réel au sevrage en jours (+/- écart-type)	74,0 +/- 33,4	75,3 +/- 37,9	0,899
Médiane	63,5	61	
Age corrigé au sevrage en jours (+/- écart-type)	36,9 +/- 4,6	36,5 +/- 4,9	0,555
Médiane	36	35	

*Tableau 5 : Comparaison de l'âge au sevrage en oxygène Avant et après la mise en place du protocole*

### 3.4.3 Dysplasie bronchopulmonaire

Parmi les nouveau-nés en 2014, 3 étaient décédés avant 28 jours. Sur les 30 restants, 30 étaient oxygéno-dépendants à 28 jours (soit 100 % des nouveau-nés vivants). Parmi les nouveau-nés en 2015-2016, 7 étaient décédés avant J28. Sur les 19 nouveau-nés restants, 18 étaient oxygéno-dépendants à 28 jours (soit 94,7 % des nouveau-nés vivants) (p=0,388).

A 36 SA d'âge corrigé, 5 nouveau-nés étaient décédés dans le premier groupe. Sur les 28 restants, 10 étaient oxygéno-dépendants à 36 SA (soit 35,7 %). Dans le deuxième groupe le nombre de décès était de 3. Sur les 19 restants, 8 étaient oxygéno-dépendants à 36 SA (soit 42,1 % des nouveau-nés vivants) (p=0,763).

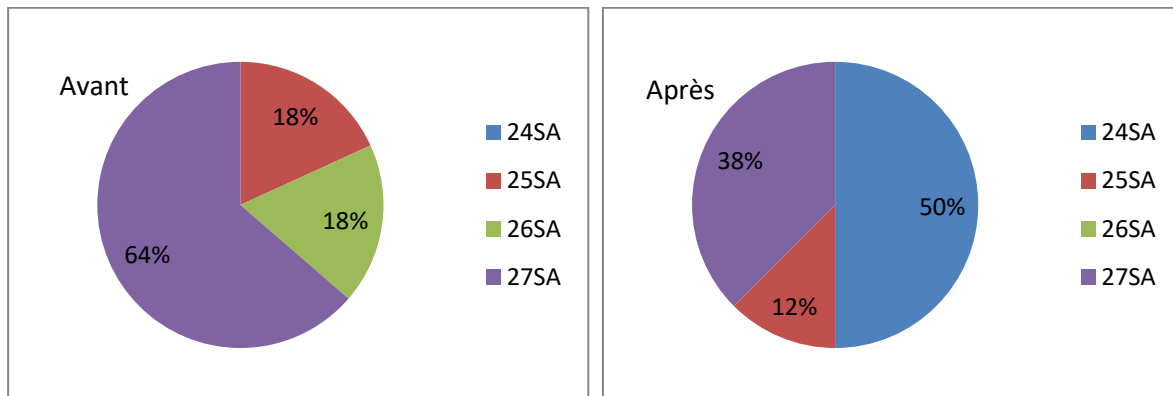
Le tableau 6 détaille les grades de sévérité de DBP dans les deux groupes.

Seuls 2 enfants du groupe « Avant » et 1 enfant du groupe « Après » avaient eu besoin d'une oxygénothérapie au domicile à la sortie.

	Avant (n=28)	Après (n=19)	p
DBP légère	17 (60,7%)	11 (57,9%)	1,00
DBP modérée	6 (21,4%)	6 (31,6%)	0,506
DBP sévère	5 (17,9%)	2 (10,5%)	0,684

*Tableau 6 : Grades de sévérité de la DBP*

La figure 15 détaille les termes des enfants présentant une DBP modérée ou sévère dans chacun des deux groupes.



*Figure 15 : Répartition des DBP modérées et sévères selon le terme de naissance.*

Parmi les 11 nourrissons présentant une DBP modérée ou sévère nés en 2014, 1 avait bénéficié d'une corticothérapie systémique « tardive » par méthylprednisolone pour un sevrage de CPAP et 6 avaient bénéficié d'une corticothérapie inhalées par budésonide.

Parmi les 8 nourrissons présentant une DBP modérée ou sévère nés en 2015-2026, 2 avaient bénéficié d'une corticothérapie systémique « tardive » (1 par méthylprednisolone et 1 par bétaméthasone) pour sevrage de CPAP ou de LNHD et 5 avaient bénéficié d'une corticothérapie inhalée par budésonide.

### 3.5 Comorbidités

Les comorbidités sévères sont présentées dans le tableau 7. Le taux d'infections secondaires était significativement plus important dans le groupe « Après » (19/26 soit 73,1 % des nouveau-nés contre 15/33 soit 45,5 % des nouveau-nés) ( $p=0,038$ ). Concernant les comorbidités sévères, il n'y avait pas d'autre différence significative observée entre les deux groupes.

	Avant (n=33)	Après (n=26)	p
Pneumothorax	2(6,1%)	3(11,5%)	0,645
Hémorragie pulmonaire	2(6,1%)	4(15,4%)	0,390
HIV grade 4 ou HIP	5(15,2%)	5 (19,2%)	0,736
LMPV	1(3%)	1(3,8%)	1
ECUN	2(6,1%)	0 (0%)	0,498
Infection	15 (45,5%)	19 (73,1%)	<b>0,038</b>
Rétinopathie	0(0%)	0(0%)	1

*Tableau 7 : Incidence des comorbidités sévères (pneumothorax, hémorragie pulmonaire, HIV de grade 4, LMP, ECUN, infection secondaires, rétinopathie  $\geq$  stade 3) avant et après la mise en place du protocole.*

### 3.6 Données générales

#### 3.6.1 Durée d'hospitalisation

En ce qui concerne la durée d'hospitalisation, les données n'étaient pas disponibles pour 3 enfants du groupe « Avant » (2 nouveau-nés transférés en niveau II avant la sortie définitive et un nouveau-né pour lequel le dossier était incomplet). L'ensemble des données était disponible pour le groupe « Après ».

Pour les nouveau-nés non décédés pendant l'hospitalisation, la durée moyenne d'hospitalisation était de 87,3 jours +/- 25,8 jours (médiane à 83 jours) dans le groupe « Avant » et de 92,8 jours +/- 25,6 jours (médiane à 88 jours) dans le groupe « Après » ( $p=0,276$ ).

### 3.6.2 Mortalité

Le taux de mortalité était de 18,2 % (6 patients décédés) dans le groupe « Avant » et de 26,9 % (7 patients décédés) dans le groupe « Après » ( $p=0,531$ ).

Les causes de décès sont résumées dans le tableau 8.

	Avant (n=6)	Après (n=7)
Infections secondaires/ choc septiques	2	2
DBP	2	2
Défaillance multi-viscérale	0	2
Hémorragie pulmonaire	1	1
HTAP	0	0
ECUN	1	0

*Tableau 8 : Causes de décès*

L'âge moyen au décès était de 40,33 jours +/- 46,4 jours (médiane à 29 jours) dans le groupe « Avant » et de 8,61 jours +/- 5,4 jours (médiane à 9 jours) dans le groupe « Après » ( $p=0,181$ ).

	Avant (n=33)	Après (n=26)	p
Survie sans DBP à 36 SA	17(51,5%)	11(42,3%)	0,601
Survie sans DBP à 28 SA	0(0%)	1(3,84%)	0,441
Survie sans comorbidité sévère	19 (57,6%)	15(57,7%)	1

*Tableau 9 : Survie sans DBP à 36 SA, Survie sans DBP 28 SA et Survie sans comorbidité sévère avant et après la mise en place du protocole.*

La survie sans comorbidité sévère était définie par la survie sans DBP sévère, sans LMPV, sans HIV de grade IV, sans ECUN et sans rétinopathie de grade  $\geq$  III.

## 4 Discussion

### 4.1 Principaux résultats de notre étude

Notre travail a montré que la mise en place d'un protocole d'administration du surfactant exogène n'a pas été associée à une diminution significative de l'incidence de la DBP dans notre service même si nous avons observé une tendance à la diminution de l'incidence des DBP sévères (10,5 % des nouveau-nés vs 17,9 % des nouveau-nés) après la mise en place du protocole.

La mise en place du protocole n'a pas non plus été associée à une augmentation du recours à la méthode « LISA » pour l'administration du surfactant exogène dans notre population.

En revanche, la mise en place de ce protocole a permis d'augmenter de manière significative le recours à la méthode « INSURE » pour l'administration du surfactant exogène (utilisée chez 33,3 % des prématurés après la mise en place du protocole et chez 6,4 % des prématurés avant la mise en place du protocole,  $p=0,015$ ), avec pour conséquence une diminution significative de la durée moyenne de la première intubation (27,7 heures dans le groupe « Après » versus 100,8 heures dans le groupe « Avant ») ( $p=0,005$ ).

Nous avons également mis en évidence une diminution de la durée totale de ventilation invasive (9 jours en moyenne en 2015-2016 contre 12 jours en moyenne en 2014) au profit de la ventilation non invasive et notamment de la ventilation par CPAP (durée moyenne de 36,4 jours après la mise en place du protocole vs 30,2 jours avant la mise en place du protocole) même si ces résultats ne sont pas significatifs dans notre étude.

La mise en place du protocole n'a pas été associée à une réduction de la durée totale d'oxygénothérapie.

## 4.2 Intérêts de notre étude

Notre étude est une étude originale, puisque c'est la 1<sup>ère</sup> étude de ce type réalisée dans le service.

Elle a de multiples intérêts. Elle permet tout d'abord d'évaluer l'impact de la mise en place d'un nouveau protocole sur les pratiques professionnelles dans un but d'améliorer la qualité de nos soins, de standardiser nos pratiques et de les adapter aux dernières recommandations européennes et internationales.

Elle permet aussi, indirectement, d'évaluer la qualité intrinsèque du protocole mis en place et ainsi d'aider à son amélioration.

Ce travail nous permet également d'évaluer à l'échelle locale les effets de la mise en place d'une telle technique sur le devenir des enfants.

Enfin, il nous permet d'obtenir des données générales sur les caractéristiques et la prise en charge des extrêmes prématurés dans notre service avec notamment des informations précises sur l'incidence de certaines comorbidités et des informations plus globales concernant la prise en charge de la DBP (corticothérapie...).



### 4.3 Faiblesses de notre étude

La principale faiblesse de notre étude est la petite taille des effectifs de nos deux groupes, à l'origine d'un manque de puissance. Ce manque de puissance était prévisible compte tenu de nos critères d'inclusion (avec notamment le choix du terme inférieur à 28 SA), de la courte période étudiée (une année pour chaque groupe) et du caractère mono-centrique de notre étude.

Nous avons cependant été confrontés à une difficulté particulière qui est la diminution du nombre de naissances prématurées sur notre 2<sup>ème</sup> période. En effet, 42 enfants sont nés prématurément avec un terme compris entre 24 SA et 27 SA + 6 jours entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 1<sup>er</sup> janvier 2015. Ce chiffre est conforme au nombre de naissances d'extrêmes prématurés observé les années précédentes : 40 naissances en 2012, 44 naissances en 2013. En revanche, seulement 33 extrêmes prématurés sont nés entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> juin 2016 soit sur notre période « Après ». Ce chiffre est inhabituellement bas si on le compare aux années suivantes. En effet, 45 extrêmes prématurés pris en charge dans le service sont nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 1<sup>er</sup> janvier 2016. Ce nombre était de 49 entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 1<sup>er</sup> janvier 2017. Enfin, dans l'année qui a suivi la fin de notre recueil, 60 extrêmes prématurés ont été pris en charge dans le service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen.

La présence de données manquantes est également regrettable dans notre travail même si le recueil de données réalisé à partir de multiples sources (comptes-rendus de séjour dans les différentes unités dans le dossier informatisé de l'enfant, cahier d'observation et feuilles de surveillance infirmière dans le dossier « papier » de l'enfant, cahier de recueil spécifique pour les protocoles « INSURE » et « LISA ») a permis d'en limiter le nombre. La principale difficulté rencontrée a été l'accès aux dossiers des enfants transférés dans d'autres hôpitaux pour la suite de leur prise en charge. Pour ces enfants, il était particulièrement difficile de connaître l'âge exact au sevrage (lorsqu'ils bénéficiaient d'une oxygénothérapie au moment du transfert) et la durée totale d'hospitalisation. Pour 2 enfants nés en 2014 au CHU, et transférés secondairement, nous n'avons pas pu recueillir l'ensemble des données. Pour les autres, un accès au compte-rendu de l'hôpital d'accueil a été possible. Pour un des enfants du groupe « Avant », le dossier était incomplet et nous ne disposons pas de compte-rendu de séjour en néonatalogie. Nous n'avons donc pas eu accès à la durée totale d'hospitalisation.

Enfin, certaines données n'étaient parfois pas retrouvées malgré l'analyse minutieuse de l'ensemble du dossier. Elles concernaient essentiellement la FiO2 moyenne avant l'instillation du surfactant exogène ou encore le lieu de réalisation du surfactant exogène (rarement précisé dans les dossiers).

## 4.4 Validité externe de notre étude

### 4.4.1 La dysplasie bronchopulmonaire

L'absence de résultat significatif concernant l'évolution vers la DBP (alors que nous avons observé une augmentation significative du nombre d'« INSURE » réalisés) était attendue compte tenu de nos faibles effectifs, et ce d'autant plus que dans la littérature, peu d'études sont parvenues à démontrer que la méthode «INSURE» était associée à une diminution significative de l'incidence de la DBP. Nos résultats sont particulièrement décevants, notamment pour la DBP légère ou modérée puisqu'aucune tendance à leur diminution n'a été observée.

Ceci pourrait s'expliquer en partie par le nombre plus important d'infections secondaires dans le groupe « Après ». Soixante-treize pour cent des nouveau-nés du groupe « Après » ont en effet présenté une infection secondaire. Ce chiffre était de 45 % dans le groupe « Avant » ( $p=0,038$ ). Or, la DBP est une pathologie multifactorielle dont la part inflammatoire n'est pas négligeable. D'autre part, les infections secondaires chez ces extrêmes prématurés s'accompagnent presque systématiquement d'une dégradation respiratoire qui nécessite d'augmenter l'oxygénothérapie ou d'adapter le support ventilatoire. En 2015-2016, 5 enfants ont ainsi été ré-intubés dans un contexte d'infection secondaire dans notre étude. Par différents mécanismes, les infections secondaires sont un facteur de risque d'évolution vers la DBP et ont donc pu impacter nos résultats. Le taux observé en 2015-2016 est particulièrement élevé dans notre population. Les taux d'infections secondaires observées chez les extrêmes prématurés dans la littérature sont extrêmement variables d'une étude à l'autre. Une étude réalisée en 2011 dans le service retrouvait un taux d'infections secondaires de 26,9 %, pour l'ensemble des prématurés de moins de 33 SA (84). Ce taux était de 36 % aux Etats-Unis pour les prématurés de 22 SA à 28 SA nés entre 2001 et 2007 (85). L'étude « EXPRESS » réalisée en Suède entre 2004 et 2007 retrouvait quant à elle un taux de 66 % pour les prématurés de 22 SA à 26 SA + 6 jours (86). Cette dernière étude conforte pleinement nos résultats puisqu'elle a montré que l'infection secondaire était un facteur risque d'évolution vers la DBP sévère chez les extrêmes prématurés (OR : 1,6) (86).

L'absence de résultat significatif concernant l'évolution vers la DBP peut également être expliquée par les difficultés de classement de certains enfants. Dans la définition de la DBP proposée par Jobe et al. (33), le cas des enfants ventilés par des LNHD à 36 SA n'est pas développé. Nous avons fait le choix de les classer parmi les DBP modérées et avons donc pu sous-estimer l'incidence des DBP

sévères et surestimer l'incidence des DBP modérées. Cette situation ne correspondait cependant qu'à un seul enfant né en 2015.

Le résultat du test de Walsh (compte tenu de sa réalisation non systématique et du défaut de traçabilité) n'a pas été recueilli et n'a donc pas été retenu pour la définition de la DBP dans notre étude. Son absence de réalisation systématique pourrait-être à l'origine d'une surestimation du nombre de DBP. Néanmoins, la définition de la DBP que nous avons retenue est celle retenue dans la plupart des articles de la littérature(4) (85) (75) (76).

Malgré cela, les taux de DBP observés dans notre étude restent plus bas que ceux observés dans la littérature. En effet, en 2011, l'étude EPIPAGE 2 retrouvait un taux de DBP sévère de 21,8 % pour les nouveau-nés entre 24 et 27 SA + 6 jours avec une définition de la DBP sévère identique à la nôtre (4).

#### 4.4.2 L'administration du surfactant exogène

Le taux d'enfants traités par surfactant exogène (SE) dans notre étude était de 93,9 % en 2014 et de 92,3 % en 2015-2016. Ces taux sont comparables à ceux observés dans la littérature. L'étude EPIPAGE 2 retrouvait ainsi en 2011 un taux de traitement par SE de 94,3 % pour des prématurés de même âge gestationnel (4).

Les dernières recommandations européennes recommandent l'administration d'une deuxième dose de poractant alpha de 100 mg/kg en cas de non réponse ou de réponse partielle à la première dose de 200 mg/kg (15). Dans notre étude, une deuxième dose de surfactant exogène avait été nécessaire pour près de 26 % des enfants traités par SE dans le groupe « Avant » et pour près de 17 % des enfants traités par SE du groupe « Après » sans que cette différence ne soit significative. Les taux observés dans la littérature varient beaucoup d'une étude à l'autre en fonction de l'âge gestationnel des enfants inclus et des critères retenus pour cette 2<sup>ème</sup> administration (de 11 % à 33 % selon les études) (76) (75) (68) (80). Compte-tenu du faible âge gestationnel de nos enfants, le taux observé dans notre population « Après » semble particulièrement bas. Ceci peut-être expliqué par le délai de 12 heures qu'il est recommandé de respecter entre 2 doses de SE dans le protocole du service. Le Vidal® recommande de respecter un délai de 6 à 12 heures avant une deuxième administration de SE. Un délai de 6 heures entre 2 administrations est également recommandé dans l'étude « Take-care » qui compare la méthode « INSURE » à une méthode « mini-invasive » chez des prématurés de moins de 32 SA (80). Ce délai est de 4 heures dans l'étude de Dani et al. pour les prématurés de moins de 30 SA traités par la méthode « INSURE » (68). La possibilité d'une 2<sup>ème</sup> administration plus précoce de SE chez des nouveau-nés très oxygène-dépendants mais ne présentant pas d'autre critère de ventilation invasive pourrait peut-être permettre de limiter le nombre de ré-intubations (68).

##### 4.4.2.1 La méthode « INSURE »

Dans notre étude, après la mise en place du protocole 33 % des nouveau-nés traités par SE ont bénéficié de la méthode «INSURE». On constate une augmentation très significative du nombre d'«INSURE» réalisés dans le service mais leur nombre reste cependant légèrement inférieur aux chiffres retrouvés dans la littérature. Dans leur étude menée au Danemark entre 1998 et 2010 chez des nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA, Brix et al. trouvaient un taux d'«INSURE» de 41 % parmi les nouveau-nés traités par surfactant exogène (87). Leur définition de la méthode «INSURE» était cependant très différente de la nôtre. En effet, était définie comme «INSURE» toute administration de SE qui était suivie d'une durée de ventilation invasive inférieure à 2 heures. Dans les autres articles étudiés, cette durée est souvent égale à 1 heure comme dans l'étude princeps de

Verder en 1994 (70) ; définition reprise dans la méta-analyse de la Cochrane en 2007 (72). Nous avons choisi des critères de définition de la méthode «INSURE» beaucoup plus «stricts» dans notre étude puisque nous avons choisi une durée maximale d'intubation de 15 minutes au total pour l'administration du SE. Cette durée très brève de ventilation invasive au décours de l'administration de SE a été choisie volontairement afin de minimiser au maximum les lésions pulmonaires causées par la ventilation trachéale. Un enfant né en 2016 avait bénéficié dans notre étude d'une ventilation invasive d'une heure au moment de l'administration du surfactant exogène et un autre avait bénéficié d'une durée de ventilation invasive de 2 heures. Ces durées étant supérieures à 15 minutes, les enfants n'ont pas été considérés comme ayant bénéficié de la méthode « INSURE ». Ce choix de définition pourrait expliquer un taux d'«INSURE» légèrement inférieur à celui observé dans les autres études.

De plus, lorsque l'information sur la durée précise de ventilation invasive réalisée au moment de l'administration du surfactant exogène manquait dans le dossier de l'enfant, nous le considérons systématiquement comme n'ayant pas bénéficié de la méthode «INSURE», ce qui peut être à l'origine d'une sous-estimation du nombre d'«INSURE» réalisés.

La période d'inclusion a également probablement débuté trop précocement par rapport à la mise en place du protocole. Le recueil de la période «Après» a en effet été débuté le 1<sup>er</sup> juin 2015 soit après la réunion d'équipe au cours de laquelle le protocole a été présenté, mais avant sa mise en ligne qui a été effectuée le 12 juin 2015.

Le protocole d'administration du surfactant exogène est peu précis concernant les contre-indications à l'extubation immédiate au décours de l'administration du SE (contre-indications à la réalisation de la méthode « INSURE »). Les contre-indications suivantes sont listées: pathologie respiratoire d'emblée très sévère, rupture très prématurée des membranes, absence de ventilation spontanée... Ce manque de critères précis peut avoir conforté certains médecins dans le choix de ne pas extuber les enfants au décours de l'administration du SE. Certains auteurs ont déterminé des facteurs prédictifs d'échec de la méthode « INSURE » pour l'administration de SE, qui est défini dans la grande majorité des cas par le recours à la ventilation mécanique dans les 72 heures suivant l'administration de surfactant exogène. Brix et al. ont ainsi déterminé que le risque d'échec de la méthode « INSURE » était inversement proportionnel à l'âge gestationnel des nouveau-nés et que le faible taux d'hémoglobine était un facteur prédictif d'échec de cette même méthode pour l'administration du SE dans leur population de prématurés de moins de 32 SA (87). Ces critères n'ont pas été retrouvés par Dani et al. qui ont retenu le poids de naissance inférieur à 750 g, le rapport pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à

218 et le rapport  $a/ApO_2$  [ $a/ApO_2=PaO_2/(FiO_2 \times 95) - PaCO_2$ ] inférieur à 0,44 (sur les premiers GDS réalisés) comme étant des facteurs de risque indépendant d'échec de la méthode « INSURE » parmi leur population de prématurés de moins de 30 SA (68). La sévérité radiologique a également été proposée par Chérif et al. comme étant un facteur de risque indépendant d'échec de la méthode «INSURE» (88). La prise en compte de ces critères pourrait être intéressante pour définir de façon plus précise la population pouvant bénéficier de la méthode «INSURE » dans notre protocole.

Le type de sonde utilisée pour l'administration du surfactant exogène pourrait influencer le recours à l'« INSURE » ou non. Dans le protocole, la taille de la sonde est laissée au libre choix du médecin. L'utilisation systématique d'une sonde d'intubation n°2, qui est trop étroite pour permettre une ventilation optimale et qui impose donc l'extubation rapide, pourrait être discutée chez les enfants qui ne présentent pas de facteurs de risque d'échec de la méthode « INSURE ». Il aurait été intéressant d'étudier les tailles de sondes utilisées pour l'administration du surfactant exogène mais cela ne faisait pas partie du questionnaire de recueil de données.

Enfin, la sédation utilisée lors de l'administration du surfactant exogène, lorsque celle-ci est réalisée dans le service de réanimation, ne permet pas toujours une extubation immédiate au décours de l'instillation du surfactant exogène.

Actuellement, la réalisation d'une sédation efficace par voie intraveineuse avant l'intubation, lorsque celle-ci peut être différée de quelques minutes après la naissance, est recommandée (89).

Malgré ces recommandations, il n'existe pas de consensus concernant les médicaments à utiliser pour cette sédation (15) même si l'association d'un agent antalgique, d'un agent sédatif, d'un agent myorelaxant, et d'un agent vagolytique est souhaitable d'après les recommandations américaines (90).

Une étude évaluant la prise en charge de la douleur liée à l'intubation dans les maternités de niveau III menée en France en 2011 a mis en évidence qu'aucune sédation n'était réalisée pour l'administration prophylactique du SE dans 77 % des centres et que, lorsqu'une sédation était réalisée, les thérapeutiques utilisées étaient très variables d'une équipe à l'autre et d'un médecin à l'autre au sein d'une même équipe (91).

Dans notre service, la molécule utilisée pour la sédation lors de l'intubation est la kétamine à la dose de 0,5 mg/kg (répétée une fois si besoin). Son injection intraveineuse est précédée d'une injection intraveineuse d'atropine qui permet de limiter les bradycardies et l'hypersécrétion bronchique qui sont des effets secondaires bien connus de la kétamine.

La kétamine a montré son efficacité dans la prévention de la douleur liée à l'intubation chez des nouveau-nés prématurés (92), son utilisation est cependant encore controversée compte tenu de sa possible neurotoxicité (93) (94).

Dans l'étude menée par Verder et al. en 1994, qui est une des premières études étudiant la méthode « INSURE », une sédation par de la morphine intraveineuse à la dose de 0,1 mg/kg et par de l'atropine à la dose de 10µg/kg était utilisée. Dans les études plus récentes, le sufentanil (95) (96) et le propofol (80) semblent être les thérapeutiques les plus utilisées.

Le problème de la difficulté d'extubation dans la séquence « INSURE » est fréquemment rencontré lorsqu'une sédation est pratiquée, du fait de l'effet dépresseur respiratoire retrouvé dans la majorité des thérapeutiques utilisées (97) conduisant certains médecins à réaliser les administrations de SE selon la technique « INSURE » sans sédation (98).

Dans une étude menée en 2015 au Canada, Elmekawi et al. ont montré l'intérêt de l'administration d'une ou plusieurs dose(s) de naloxone (0,1 mg/kg/dose) pour faciliter l'extubation chez des nouveau-nés prématurés de 25 à 32 SA ayant bénéficié d'une intubation pour l'administration de SE par la méthode «INSURE». La sédation comportait une injection intraveineuse d'atropine (0,02 mg/kg), une injection de Fentanyl (3µg/kg) et une injection de succinylcholine (2 mg/kg).

Ces problèmes liés à la sédation sont essentiels, ils ont cependant peu impacté nos résultats. En effet, dans notre étude, sur les 57 prématurés intubés avant la 72<sup>ème</sup> heure de vie, 55 l'ont été en salle de naissance, et n'ont bénéficié d'aucune sédation avant la laryngoscopie. Dans le protocole, la sédation en salle de naissance était laissée au libre choix du médecin réanimateur. Lorsque l'intubation peut-être retardée de quelques minutes (ce qui est possible dans la majorité des cas), la pose d'une voie veineuse et l'administration d'une sédation efficace avant l'administration du SE devrait, à notre sens, être discutées. Des méthodes alternatives sont en cours d'évaluation dans le cas où la pose d'une voie veineuse est impossible (administration d'un sédation par voie inhalée ou par voie nasale) (89).

La question de la sédation ne se limite pas à la méthode « INSURE ». En effet, dans la méthode « LISA » l'utilisation du laryngoscope est également pourvoyeuse de douleur et justifie l'utilisation d'une sédation efficace (99).

#### 4.4.2.2 La méthode « LISA »

La méthode « LISA » a fait la preuve de sa supériorité par rapport à la méthode « INSURE » dans de nombreuses études. L'essai randomisé « Take Care » publié en 2013 retrouvait ainsi une diminution du recours et de la durée de la ventilation mécanique, une diminution de la durée de ventilation par CPAP et une diminution de l'incidence de la DBP dans le groupe « LISA » en comparaison avec le groupe « INSURE » (80). Une méta-analyse de 2017 retrouvait quant à elle que la méthode « LISA » était associée à une réduction du critère composite décès ou DBP à 36 SA, une diminution de la DBP à 36 SA et une diminution du recours à la ventilation mécanique lorsqu'elle était comparée à la méthode « INSURE » (81). Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de Lau et al. qui a montré que la méthode « LISA » en comparaison avec la méthode « INSURE » était associée à une diminution de la durée de ventilation mécanique, de la durée de ventilation par CPAP, et de la durée totale d'oxygénothérapie (100).

Cette méthode d'administration du surfactant exogène est actuellement utilisée dans de nombreux centres en France et en Europe. Dans une étude menée par Klotz et al. entre décembre 2015 et mars 2016, 324 néonatalogistes issus de 37 pays européens (dont la France) ont été interrogés concernant leur éventuelle pratique de la méthode « LISA ». Sur les 165 médecins qui ont accepté de répondre, 52 % utilisaient cette méthode de façon régulière (101).

Malgré cela, aucune administration de surfactant exogène selon la méthode « LISA » n'a été réalisée dans le service chez des extrêmes prématurés sur nos deux périodes.

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces résultats. La première peut être celle d'une introduction trop précoce de cette nouvelle technique, alors même que très peu de médecins utilisaient la méthode « INSURE » pour l'administration de surfactant exogène.

Une autre explication peut être le choix de notre population. Les nouveau-nés de notre étude (inférieurs à 28 SA) étaient des nouveau-nés très immatures, pour lesquels l'équipe médicale pouvait avoir certaines réticences à « tenter » une nouvelle technique dont la maîtrise n'était pas totale. L'inclusion de nouveau-nés plus matures aurait probablement permis d'observer plus d'administrations de SE selon la technique « LISA » même si cette méthode est toujours très peu pratiquée dans notre centre.



Il existe également des difficultés d'ordre technique pour la méthode « LISA ». L'intubation avec une sonde gastrique, plus souple qu'une sonde d'intubation peut représenter une difficulté particulière, notamment pour les médecins les moins expérimentés.

Nous pouvons également souligner le manque de formation des médecins et des équipes infirmières à cette méthode. La méthode n'a en effet été présentée qu'une seule fois en réunion à une partie de l'équipe médicale grâce à un support vidéo. Une nouvelle formation de ce type avec éventuellement une séance de simulation pourrait permettre d'obtenir un meilleur niveau de connaissance de la technique par l'ensemble de l'équipe et ainsi de diminuer les réticences vis-à-vis de cette nouvelle méthode d'administration du SE.

Enfin, il existe des difficultés liées à l'organisation du service. Lorsque l'enfant est parfaitement stable, l'intubation pour l'administration du SE est réalisée par l'interne sous la surveillance et avec l'aide du médecin qui l'encadre. Après la réalisation du geste, la bonne position de la sonde (intra-trachéale) est contrôlée avant l'administration grâce à un capteur de pCO<sub>2</sub> expirée dont la couleur passe du violet au jaune si l'enfant est bien intubé en intra-trachéale. Ce dispositif, extrêmement rassurant pour l'ensemble de l'équipe n'est pas adaptable sur une sonde gastrique et ne peut donc pas être utilisé si on utilise la méthode « LISA ». Compte-tenu de ces éléments, de nombreux médecins de l'équipe considèrent que la technique « LISA » n'est pas réalisable par les internes qui ont une expérience limitée de l'intubation.

Comme pour toutes les nouvelles procédures en néonatalogie, la méthode « LISA » nécessite un apprentissage. De même que pour l'intubation trachéale, plusieurs tentatives peuvent être nécessaires pour parvenir à placer la sonde correctement.

En Allemagne des vidéos d'enseignement et des séances de simulation sur mannequin ont été utilisées, avec succès, pour la formation des médecins. Un tel enseignement a permis la généralisation de cette nouvelle technique (102).

### 4.4.3 L'évolution des techniques de ventilation

#### 4.4.3.1 La ventilation invasive

La totalité des enfants du groupe « Avant » et 96 % des enfants du groupe « Après » avaient bénéficié d'une intubation. La ventilation mécanique avait été utilisée chez 94 % des prématurés du groupe « Avant » et chez 88,5 % des prématurés du groupe « Après ». Ces taux élevés de ventilation invasive étaient attendus compte-tenu de l'extrême prématurité de nos nouveau-nés, de l'absence d'administration du SE par méthode « LISA » et de la forte prévalence des infections secondaires (pourvoyeuses de ré-intubations) dans notre étude. Ces chiffres sont comparables à ceux observés il y a quelques années dans la littérature. En 2007, aux Etats-Unis, Barbara et al. retrouvaient que le taux d'enfants jamais intubés était nul à 24 SA, de 2 % à 25 SA, de 5 % à 26 SA et de 12 % à 27 SA.

Néanmoins, les dernières recommandations recommandent une ventilation par CPAP en salle de naissance chez tous les prématurés, même les plus immatures. Dès lors qu'ils respirent spontanément, le maintien de cette ventilation par CPAP est recommandé. L'intubation en salle de naissance est réservée aux seuls nouveau-nés qui ne répondent pas à la ventilation par CPAP et concerne donc une minorité d'enfants (15). Or, dans notre étude, 31 des 33 nouveau-nés du groupe « Avant » et 24 des 26 nouveau-nés du groupe « Après » avaient bénéficié d'une intubation en salle de naissance. Ces taux sont très élevés et reflètent des pratiques qui ne sont pas en accord avec les recommandations actuelles. Une modification de nos pratiques permettrait de diminuer le recours à la ventilation invasive et probablement de diminuer la durée totale d'intubation de nos enfants.

La durée moyenne de la première intubation était significativement réduite dans le groupe « Après » (27,7 heures dans le groupe « Après » contre 100,8 heures dans le groupe « Avant »). Ceci peut être expliqué par l'augmentation significative du nombre d'« INSURE » réalisés, mais pas uniquement. En effet, la durée moyenne de la première intubation était également réduite de manière non significative chez les enfants n'ayant pas bénéficié de la méthode « INSURE » (41,5 heures vs 107,3 heures). Ceci témoigne d'une modification profonde des pratiques et d'une prise de conscience du caractère délétère de la ventilation invasive prolongée. Même en l'absence de réalisation de la méthode « INSURE », la tendance est à l'extubation la plus précoce possible.

La durée totale de ventilation invasive était de 12 jours dans le groupe « Avant » contre 9 jours dans le groupe « Après ». Une tendance à la diminution de la ventilation invasive a donc bien été observée après la mise en place du protocole même si elle n'est pas significative. Une fois encore, le nombre important d'infections secondaires observées dans le groupe « Après » a pu impacter nos résultats en allongeant la durée moyenne de ventilation invasive dans le deuxième groupe.

Nous avons observé une augmentation non significative du taux de ré-intubation dans le groupe « Après » : 71 % d'enfants ré-intubés en 2015-2016 contre 48 % en 2014. Ces ré-intubations étaient également plus précoces dans le groupe « Après » puisqu'elles survenaient avant la 72<sup>ème</sup> heure de vie chez 58,8 % des nouveau-nés en 2015-2016 et chez 31,2 % des nouveau-nés en 2014. Ces ré-intubations précoces concernent 5 enfants sur les 8 traités par la méthode « INSURE » dans le groupe « Après » et peuvent donc être considérées comme des « échecs » de la méthode « INSURE ». Ce taux de ré-intubation précoce après « INSURE » est très élevé par rapport à la littérature. Brix et al. retrouvaient un taux de ré-intubation de seulement 25 % chez les moins de 32 SA (87). Dani et al. retrouvaient quant à eux un taux d'échec de l' « INSURE » de seulement 9 % chez les nouveau-nés de moins de 32 SA sans préciser clairement la définition retenue pour l'échec (68). Dans l'étude menée par Chérif et al., ce taux d'échec était de 32,1 % chez les prématurés de 27 SA à 33 SA + 6 jours (88).

Ces résultats sont donc difficiles à interpréter compte-tenu de la grande variabilité des résultats observés dans la littérature. Il semble néanmoins que notre taux d'échec de la méthode « INSURE » soit plus important que dans la plupart des études.

Ceci peut tout d'abord s'expliquer par le choix de notre population, qui est plus immature que dans les différentes études citées. D'autre part, la sélection initiale des patients pouvant bénéficier de la méthode « INSURE » est variable d'une étude à l'autre. Comme vu précédemment, notre protocole ne comporte pas de critères précis indiquant ou contre-indiquant l'utilisation d'une telle méthode. Nos enfants ont donc probablement été moins « sélectionnés » que dans d'autres études. La définition de l'« INSURE » que nous avons choisi (ventilation invasive d'une durée maximale de 15 min) est également un facteur pouvant expliquer ce taux important d'échec. En effet, 2 enfants ont été ré-intubés quasiment immédiatement après leur extubation devant la présence d'apnées (moins de 10 minutes après leur extubation). Dans la plupart des études un temps de ventilation invasive d'une heure (voire de deux heures) est accepté, ce qui permet de limiter les effets de la sédation au moment de l'extubation. La naloxone en cas de sédation par morphine, peut également permettre de diminuer le nombre de ré-intubations précoces pour apnées (96).

#### *4.4.3.2 La ventilation non-invasive et la durée totale de ventilation*

Nous avons observé que la mise en place du protocole s'était accompagnée d'une augmentation de la durée de ventilation par CPAP sans que celle-ci ne soit significative. Les durées moyennes de ventilation par LNHD ou par lunettes à oxygène étaient semblables entre les deux groupes tout comme l'âge au sevrage et la durée totale d'oxygénothérapie, la diminution de la ventilation invasive s'étant faite au profit de la ventilation par CPAP.

Ces résultats sont en accord avec ceux observés dans la littérature. L'étude épidémiologique réalisée au CHU de Rouen en 2015 chez les prématurés de moins de 33 SA mettait en évidence une augmentation significative de la durée moyenne de ventilation par CPAP et LNHD entre les années 2010 et 2015 (9,0 jours vs 13,8 jours). La durée totale d'oxygénothérapie était quant à elle sensiblement identique entre les deux années étudiées. De la même façon, la méthode « INSURE » n'était pas non plus associée à une diminution de la durée totale d'oxygénothérapie en comparaison avec la méthode classique d'administration du surfactant exogène dans la revue de la littérature de la Cochrane publiée en 2007 (72).

Dans notre étude, la durée totale de ventilation (définie par la somme des durées de ventilation invasive, de ventilation par CPAP et de ventilation par LNHD) était augmentée de manière non significative dans le groupe « Après » par rapport au groupe « Avant » (57 jours vs 51 jours). Cette augmentation de la durée de ventilation pourrait être expliquée par le nombre important d'infections secondaires dans le groupe « Après ». Elle pourrait également être expliquée par la proportion plus importante de nouveau-nés immatures dans ce même groupe.

#### 4.4.4 La corticothérapie

Pour certains patients, l'extubation avant 21 jours de vie était difficile. La corticothérapie systémique post-natale à visée d'extubation était utilisée chez 24 % des nouveau-nés du groupe « Avant » et chez 23 % des nouveau-nés du groupe « Après ». Ce taux est voisin de celui observé dans l'étude EPIPAGE 2 qui retrouvait un taux de près de 21 % chez les prématurés de même terme(4).

L'utilisation d'une corticothérapie systémique « tardive » par méthylprednisolone (ou par bétaméthasone) a été réalisée pour le sevrage de la CPAP ou des LNHD chez 3 patients de notre étude (1 nouveau-né en 2014 et 2 nouveau-nés en 2015-2016) bien que celle-ci ne soit actuellement pas recommandée(26). Il en est de même pour les corticoïdes inhalés qui ont été prescrits chez 11 nouveau-nés de notre étude. Leur utilisation ne fait pas l'objet de recommandations (15) mais est indiquée dans la prise en charge des enfants évoluant vers une DBP d'après le protocole du service (annexe 3).

#### 4.4.5 Données générales

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la durée d'hospitalisation qui était d'environ 90 jours pour chacun des deux groupes. Ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature puisque les durées moyennes d'hospitalisation de la cohorte EPIPAGE 2 varient de 119 jours pour les 24 SA à 81 jours pour les 27 SA (4).

Le taux de mortalité était plus élevé dans le groupe « Après » que dans le groupe « Avant » (26,9 % vs 18,2 %) sans que cette différence ne soit significative. Cette augmentation du taux de mortalité peut-être expliquée en partie par la proportion plus importante de nouveau-nés très immatures dans le groupe « Après » (7 nouveau-nés de 24 SA dans le groupe « Après » vs seulement 3 dans le groupe « Avant »). Cette différence ne semble en revanche pas en lien avec l'augmentation du taux d'infections secondaires observées entre les deux périodes puisque l'infection secondaire n'a été retenue comme cause du décès chez seulement un enfant né en 2014 et chez 2 enfants nés en 2015-2016. Ces taux de mortalité restent cependant inférieurs à ceux retrouvés dans l'étude EPIPAGE 2 dont le taux est de 32,7 % pour les extrêmes prématurés de 24 SA à 27 SA + 6 jours (4). Aux Etats-Unis, Stoll et al. retrouvaient un taux de mortalité global de 28 % mais l'étude concernait des prématurés de termes compris entre 22 SA et 28 SA (85).

Aucune différence significative n'a été retrouvée en terme de survie sans DBP à 28 SA et à 36 SA ou encore en terme de survie sans comorbidité sévère entre les deux périodes étudiées. La survie sans comorbidité sévère était globalement meilleure que celle observée dans la littérature puisqu'elle était supérieure à 50 % sur nos deux périodes alors qu'elle était de seulement 28,5 % dans l'étude EPIPAGE 2. La définition retenue pour la comorbidité sévère n'est cependant pas tout à fait similaire dans les deux études et peut expliquer les différences observées (4). Dans notre étude, les comorbidités sévères étaient la DBP sévère, l'HIV de grade IV, la LMPV, l'ECUN ou encore la rétinopathie de grade  $\geq 3$ . Dans l'étude EPIPAGE 2, l'HIV de grade III faisait partie des comorbidités sévères et seules les ECUN sévères étaient retenues. Stoll et al. retrouvaient un taux de survie sans comorbidité sévère de 37 % mais les termes inclus n'étaient pas totalement comparables (nouveau-nés de 22 à 28 SA inclus) et là encore la définition retenue pour la comorbidité sévère n'était pas strictement identique à la nôtre puisqu'elle intégrait les DBP modérées et les infections secondaires (85).

## 5 Conclusion

Notre étude a montré que l'introduction d'un protocole d'administration du surfactant exogène au CHU de Rouen n'avait pas eu d'impact sur l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire chez les extrêmes prématurés.

Ce protocole a néanmoins été à l'origine d'une réelle évolution des pratiques avec une augmentation significative du nombre d'administrations de surfactant exogène réalisées selon la méthode « INSURE ».

Il a permis de diminuer la durée totale moyenne de la première intubation chez l'ensemble des enfants, qu'ils aient bénéficié ou non de la technique « INSURE », ce qui témoigne d'un réel changement des pratiques.

Il a également permis de réduire la durée totale de ventilation invasive au profit de la ventilation non invasive même si ces derniers résultats ne sont pas significatifs compte tenu de nos faibles effectifs.

Ces premiers résultats sont encourageants même si les efforts restent à poursuivre.

Plusieurs axes de travail peuvent ainsi être proposés au terme de cette étude afin d'améliorer le pronostic respiratoire et le pronostic général, à court, moyen et long terme de ces nouveau-nés extrêmes prématurés.

Nous pourrions tout d'abord travailler sur la diminution du taux d'intubation en salle de naissance pour les extrêmes prématurés en nous basant sur les recommandations actuelles de réanimation en salle de naissance du nouveau-né prématuré.

Ensuite, nous pourrions redéfinir des critères précis concernant les contre-indications aux méthodes « INSURE » et « LISA » afin de mieux sélectionner les enfants qui pourraient bénéficier de ces nouvelles techniques.

Nous pourrions enfin travailler au sein du service sur le développement de la technique « LISA » qui a montré sa supériorité par rapport à la méthode « INSURE ». Des formations théoriques des équipes sur supports vidéos mais également pratiques sur mannequin haute-fidélité pourraient ainsi être proposées.

D'autre part, un meilleur contrôle des infections secondaires dans notre service semble être un préalable indispensable pour l'amélioration du pronostic général de ces nouveau-nés extrêmes prématurés.

## 6 Bibliographie

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/P07.3>
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
3. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012 Jun;41(4):e1–15.
4. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, 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*. 2015 Mar;169(3):230–8.
5. Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit J-M, 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 Feb;115(2):396–405.
6. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. - PubMed - NCBI [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26143095>
7. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev*. 2007 Dec;83(12):789–94.
8. Malformations du Système Respiratoire [Internet]. Available from: [http://epar.iplesp.upmc.fr/site\\_respirare/index.php/fr/dev](http://epar.iplesp.upmc.fr/site_respirare/index.php/fr/dev)
9. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Apr;129(4):607–13.
10. Maritz GS, Morley CJ, Harding R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev*. 2005 Sep;81(9):763–71.
11. Delestrain C, Flamein F, Jonard L, Couderc R, Guillot L, Fanen P, et al. [Lung diseases in children associated with inherited disorders of surfactant metabolism]. *Rev Pneumol Clin*. 2013 Aug;69(4):183–9.
12. Jarreau P-H, Baud O, Casper C, Mitanchez D, Picaud J-C, Storme L. Réanimation et soins intensifs en néonatalogie. (Elsevier Masson).
13. Lacaze-Masmonteil T, Zuppan V. Le surfactant pulmonaire: de la physiologie à la thérapeutique. *mMédecine/sciences*. 1993;9:277–87.
14. Ieroux V, Fontan J, Oury J. Corticothérapie anténatale : prévention de la maladie des membranes hyalines et des complications de la prématurité. Doss CNHIM. 1999;
15. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.
16. Saliba E. Néonatalogie: bases scientifiques. 2017. (Elsevier Masson).



17. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):155–9.
18. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care*. 2003 Mar;48(3):279-286; discussion 286-287.
19. Luerti M, Parazzini F, Agarossi A, Bianchi C, Rocchetti M, Bevilacqua G. Risk factors for respiratory distress syndrome in the newborn. A multicenter Italian survey. Study Group for Lung Maturity of the Italian Society of Perinatal Medicine. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993 Jul;72(5):359–64.
20. Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR. The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics*. 1995 Apr;95(4):534–8.
21. Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Feb;25(2):153–7.
22. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Jan;90(1):F53-59.
23. Ley D, Wide-Svensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997 Oct;86(10):1090–6.
24. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 21;3:CD004454.
25. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967 Feb 16;276(7):357–68.
26. Jarreau P-H, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al. [The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: current situation and recommendations]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2010 Oct;17(10):1480–7.
27. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. [Adult respiratory sequelae of premature birth]. *Rev Mal Respir*. 2011 Dec;28(10):1329–39.
28. Jain D, Bancalari E. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: current strategies. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr*. 2017 Aug;19(8):841–51.
29. Jarreau P-H, Zana-Taïeb E, Maillard A. La nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire: physiopathologie, traitement, prévention. 2015 Jun 23;
30. Hadchouel A, Franco-Montoya M-L, Delacourt C. Altered lung development in bronchopulmonary dysplasia. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Mar;100(3):158–67.

31. Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist M-R, Jarreau P-H, Lacaze-Masmonteil T, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Nov;92(6):F459-464.
32. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):1353–60.
33. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723–9.
34. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2003 Sep;23(6):451–6.
35. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004 Nov;114(5):1305–11.
36. Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD, Witte MK, Chapman DL. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1996 Oct;98(4 Pt 1):779–83.
37. Doyle LW, Carse E, Adams A-M, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY, et al. Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N Engl J Med.* 2017 27;377(4):329–37.
38. Jobe AH, Kallapur SG. Chorioamnionitis, surfactant, and lung disease in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2010 Jan;156(1):3–4.
39. Lio A, Rosati P, Pastorino R, Cota F, Tana M, Tirone C, et al. Fetal Doppler velocimetry and bronchopulmonary dysplasia risk among growth-restricted preterm infants: an observational study. *BMJ Open.* 2017 Jul 20;7(7):e015232.
40. Kiciński P, Kęsiak M, Nowiczewski M, Gulczyńska E. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants - analysis of selected risk factors. *Pol Merkurius Lek Organ Pol Tow Lek.* 2017 Feb 20;42(248):71–5.
41. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454.
42. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 1;196(3):364–74.
43. Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2011 Dec;46(12):1153–65.
44. Société Française de Néonatalogie, Godde F. Réanimation du nouveau-né en salle de naissance. Sauramps medical; 2017.
45. Baud O, Maury L, Lebaill F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Apr 30;387(10030):1827–36.

46. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA*. 2017 04;317(13):1329–37.
47. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1497–506.
48. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 03;1:CD000509.
49. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2112–21.
50. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;(8):CD000501.
51. Meyer S, Gortner L, NeoVitaA Trial Investigators. Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2014;105(3):182–8.
52. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014;106(4):337–47.
53. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015 Dec;42(4):797–806.
54. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD000503.
55. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1).
56. Delacourt C. Devenir respiratoire à long terme des prématurés: implications pour le suivi. [Httpwwwem-Premiumcomdatareviews0929693Xv22i5sS1S0929693X15300531](http://www.em-premium.com/data/reviews/0929693Xv22i5sS1S0929693X15300531) [Internet]. 2015 Jun 23; Available from: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/986262/resultatrecherche/52>
57. Kathegesu E, Beucher J, Daniel V, Guillot S, Lefevre S, Deneuille E, et al. [Respiratory outcome of bronchopulmonary dysplasia in school-age children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2016 Apr;23(4):325–32.
58. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690260>
59. 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*. 2015 Aug 24;8:CD000144.
60. Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, Wiswell TE, Gadzinowski J, Hajdu J, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very


- premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):1030–8.
61. Gastiasoro-Cuesta E, Alvarez-Diaz FJ, Rey-Santano C, Arnaiz-Renedo A, Loureiro-Gonzalez B, Valls-i-Soler A. Acute and sustained effects of lucinactant versus poractant-alpha on pulmonary gas exchange and mechanics in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):295–303.
  62. Rey-Santano C, Mielgo VE, Murgia X, Gomez-Solaetxe MA, Salomone F, Bianco F, et al. Cerebral and lung effects of a new generation synthetic surfactant with SP-B and SP-C analogs in preterm lambs. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Jul;52(7):929–38.
  63. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD001456.
  64. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RGB, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology*. 2013;104(1):8–14.
  65. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin COF, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1).
  66. Isayama T, Chai-Adisaksoha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):731–9.
  67. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):1970–9.
  68. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation-surfactant-extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012 Mar;88 Suppl 1:S3-4.
  69. Pladys P, Berneau P, Beuchée A. Modalités non invasives d’instillation du surfactant exogène. /data/revues/0929693X/v22i5sS1/S0929693X15300518/ [Internet]. 2015 Jun 23; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/986260>
  70. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1051–5.
  71. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003063.
  72. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003063.
  73. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2007 Jul;27(7):422–7.

74. Nayeri FS, Esmailnia Shirvani T, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, Moghimpour Bijani F. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge. *Acta Med Iran*. 2014;52(8):596–600.
75. Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2005 Nov;25(11):703–8.
76. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1402-1409.
77. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin COF, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar;98(2):F122-126.
78. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2011 Nov 5;378(9803):1627–34.
79. 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*. 2015 Aug;169(8):723–30.
80. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e502-509.
81. 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*. 2017 Jan;102(1):F17–23.
82. Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M. Nebulizing poractant alfa versus conventional instillation: Ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Apr;49(4):348–56.
83. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol*. 2013 Mar;30(3):201–6.
84. PINTO CARDOSO G. Etude épidémiologique de la grande prématurité au CHU de Rouen: comparaison des années 2000, 2005 et 2010. 2011.
85. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):443–56.
86. Ohlin A, Björkman L, Serenius F, Schollin J, Källén K. Sepsis as a risk factor for neonatal morbidity in extremely preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2015 Nov;104(11):1070–6.

87. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr*. 2014 Jun 19;14:155.
88. Cherif A, Hachani C, Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2008 Nov;25(10):647–52.
89. Milési C. [Is it acceptable in 2014 that three-quarters of newborns are intubated without any sedation in the delivery room?]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2014 Sep;21(9):929–31.
90. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Newborn C on F and, Medicine S on A and P. Premedication for Nonemergency Endotracheal Intubation in the Neonate. *Pediatrics*. 2010 Mar 1;125(3):608–15.
91. Bissuel M, Deguines C, Tourneux P. [A national survey on pain management before tracheal intubation in neonates in French type III maternity units]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2013 Feb;20(2):123–9.
92. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2013 Dec;102(12):e534-538.
93. Aydin M, Hakan N, Deveci U, Zenciroglu A, Okumus N. Ketamine is a neurotoxic agent that could adversely affect the brains of preterm babies. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2013 Dec;102(12):e532-533.
94. Dong C, Anand KJS. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett*. 2013 Jun 20;220(1):53–60.
95. Durrmeyer X, Dahan S, Delorme P, Blary S, Dassieu G, Caeymaex L, et al. Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. *BMC Pediatr*. 2014 May 7;14:120.
96. Elmekawi A, Abdelgadir D, Van Dyk J, Choudhury J, Dunn M. Use of naloxone to minimize extubation failure after premedication for INSURE procedure in preterm neonates. *J Neonatal-Perinat Med*. 2016;9(4):363–70.
97. Nemergut ME, Yaster M, Colby CE. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation. *Clin Perinatol*. 2013 Sep;40(3):539–58.
98. Sarkar S, Schumacher RE, Baumgart S, Donn SM. Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2006 May;26(5):286–9.
99. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, Te Pas A. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016;109(4):308–13.
100. 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.
101. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *Eur J Pediatr*. 2017 Feb;176(2):147–54.

102. Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev.* 2013 Nov;89(11):875–80.

## 7 Annexes

	<b>Unité(s)</b>	<b>Date de création</b>	<b>Date de modification</b>	
	Pédiatrie Néonatale et Réanimation	12/06/2015		
<b>Protocole surfactant</b>				
<b>Nom(s)</b>	T.Blanc			

### Indications du surfactant dans les 48 premières heures de vie

Premas  $\leq 27+6$  SA et pas de corticothérapie anténatale  
=> Surfactant systématique en SDN

Prémas  $\leq 27+6$  SA avec corticothérapie anténatale :

- CPAP en salle de naissance
- Surfactant en rescue (dès la salle de naissance ou en réa si **FiO<sub>2</sub> > 30%** (pour une SpO<sub>2</sub> entre 90 et 95%) ou nécessité d'une intubation pour stabilisation ou absence de ventilation efficace en CPAP ou hypercapnie (Ph  $< 7.25$  et/ou PCO<sub>2</sub>  $\geq 60$ ))

Prémas  $\geq 28$  SA :

- CPAP en salle de naissance
- Surfactant en rescue (dès la SDN ou en unité d'hospitalisation si **FiO<sub>2</sub> > 40%** ou nécessité d'une intubation pour stabilisation ou absence de ventilation efficace en CPAP ou hypercapnie (Ph  $< 7.25$  et/ou PCO<sub>2</sub>  $\geq 60$ ))

### Lieu d'hospitalisation au décours de la salle de naissance :

Hospitalisation en réa systématique pour tous les moins de 28SA et/ou moins de 1000g

Pour les autres :

- Hospitalisation en réa si intubation ou instabilité
- Sinon hospitalisation en soins intensifs de rose (de préférence)

### Transfert de l'enfant de la SDN vers l'unité d'hospitalisation :

- Systématiquement sous Infantflow si extubé (le circuit utilisé pour le transfert sera réutilisé sur le lieu d'hospitalisation).

### Mode d'administration du curosurf :

Privilégier la méthode InSurE ou LISA (choix laissé libre au médecin entre ces 2 méthodes)

Certaines situations peuvent amener à ne pas envisager d'extubation au décours de l'administration du surfactant : pathologie respiratoire d'emblée très sévère, rupture très prématurée des membranes, absence de ventilation spontanée...



### **Sédation :**

- La décision de sédation ou non en SDN est laissée au libre choix du médecin
- Sur VVP ou CVO (si celui ci est déjà en place)
- Atropine (diminution du risque de bradycardie et d'hypersécrétion liée à la Kétamine)
- Kétamine : (10 mg ramené à 10 ml [1 mg/mL) : 0,5 mg/kg soit 0,5mL/kg de la dilution, répété éventuellement une fois si besoin. Rinçage au serum phy.

### **Méthode InSurE :**

- Intubation, surfactant, extubation immédiate
- Taille de la SIT : SIT N° 2 (impose l'extubation immédiate) ou SIT normale si doute sur la possibilité d'extubation immédiate
  - Attention si utilisation d'une sonde d'intubation N° 2 : utiliser une sonde de curosurf 5French.

### **Méthode Lisa**

- Matériel : Sonde naso-gastrique (6French –50 cm)
- Voie orale (repère de la sonde à poids +6) **ou**
- Voie nasale (repère de la sonde à poids +7)
- Ne pas arrêter la CPAP jusqu'au geste d'exposition pour ne pas compromettre le recrutement
- La CPAP peut être suspendue pendant la mise en place de la sonde dans la trachée
- L'administration de surfactant se fait dès que l'enfant est stabilisé, lentement (sur 1mn). Si l'enfant tousse ou désature, suspendre transitoirement l'administration, retirer la sonde dès la fin de l'administration.
- CPAP systématique lors de l'injection de curosurf (Neopuff +6), la CPAP n'est pas obligatoire lors du positionnement de la sonde dans la trachée.
- Prévoir matériel d'intubation éventuellement si difficultés de réalisation technique

### **Indications d'une 2eme dose de curosurf si malade sous CPAP :**

- Mêmes indications que la première dose de surfactant
- H12 après la première dose
- En réa
- Le choix de la méthode InSurE, Lisa ou ventilation après surfactant est laissé au libre arbitre du médecin

### **Annexe 1 : Protocole d'administration du Surfactant**

## PROTOCOLE CORTICOTHERAPIE FAIBLE DOSE DANS LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE

Corticoïde utilisé : Bétaméthasone (*Célestène*) IV ou PO

A utiliser :

*Chez les enfants intubés*

- **Après J21 (J28 pour les enfants faisant partie du protocole JETCPAP)**
- **Après bilan infectieux (NFS, CRP, hémoculture, aspiration pharyngée, flore fécale, ECBU)**

*Célestène IV* (Bétaméthasone injectable)

**1 ampoule = 1 ml = 4 mg = 4000 gamma**

Diluer 1 ampoule (1 ml) dans 39 ml EPPi = 40 ml = 4000 gamma

1 ml dilution : 100 gamma

*Célestène per os* (Bétaméthasone solution buvable)

**1 ml = 0,5 mg = 500 gamma**

1 goutte : 12,5 gamma

### Modalités de traitement


	POSOLOGIES	IV sur 30 mn	PO
J1 – J2 – J3	150 gamma/kg/jour	0,75 ml/kg/12 heures	6 gouttes/kg/12 heures
J4 – J5 – J6	100 gamma/kg/jour	0,5 ml/kg/12 heures	4 gouttes/kg/12 heures
J7 – J8	50 gamma/kg/jour	0,25 ml/kg/12 heures	2 gouttes/kg/12 heures
J9 – J10	20 gamma/kg/jour	0,1 ml/kg/12 heures	1 goutte/kg/12 heures

Si l'enfant est extubé en cours de traitement, poursuivre celui-ci jusqu'à la fin de la cure (J10)

**Ce protocole remplace la cure courte actuelle.**

Les indications et les modalités de la cure longue restent inchangées.

Annexe 2 : Protocole corticothérapie faible dose

	Unité(s)		Date de création	Date de modification	
	<b>Pédiatrie et réanimation néonatale</b>	<b>Voir Annexe TEST DE WALSH</b>	<b>11/2011</b>		
<b>PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE DU PREMATURE EVOLUANT VERS UNE DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE</b>					
Nom(s)			Rédigé par Dr A.M. DEVAUX Dr C. LARDENNOIS		

## Définitions

L'oxygénodépendance persistante marque l'évolution vers 1 DBP. Celle-ci est déterminée en fonction des besoins en Oxygène au terme corrigé de 36SA;

Formes modérées =  $O_2 < 30\%$  à 36 SA

Formes sévères =  $O_2 > 30\%$  à 36 SA

Propositions de prise en charge durant l'hospitalisation en fonction du support respiratoire et du délai par rapport à la naissance.

### 1. Prise en charge "précoce" ou de l'enfant intubé

OBJECTIF = Extubation

Nouveau-né toujours intubé-ventilé à J21 :

Proposer une corticothérapie dont le but est de permettre l'extubation.

Modalités:

- Faire un bilan infectieux avant : Hémoculture/ ECBU/ Flore fécale / PBDP/ CRP.
- Célestène® (  $\beta$ méthasone) selon le protocole pendant 7 à 10 jours en fonction du délai d'extubation par rapport au début de la cure.
- Possibilités d'effets rebond 48h après l'arrêt du traitement.
- Prévoir un relais avec lunettes:  
Mélangeur ou  $O_2$  en fonction de la tolérance clinique, de l'effet recherché (oxygénothérapie ou effet Peep), du poids et terme corrigé.

### 2. Prise en charge à moyen terme

OBJECTIF = viser autonomie respiratoire

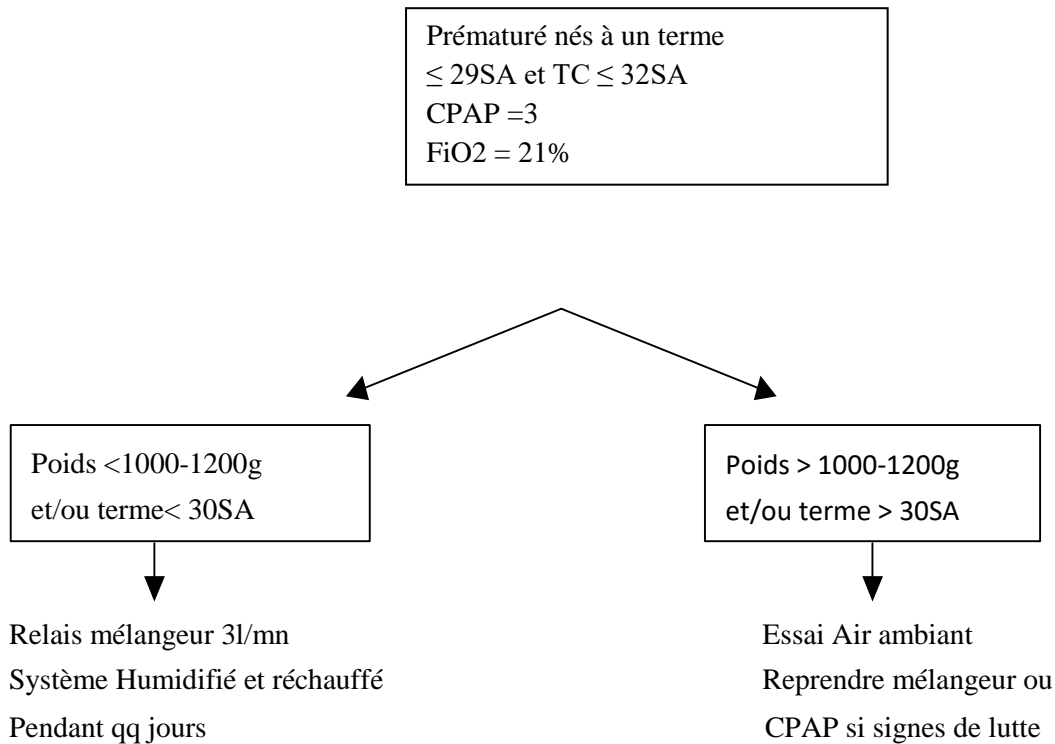
Nouveau-nés extubés mais ayant encore un support respiratoire (VNI, CPAP)

Envisager le sevrage de la CPAP, si PEEP =3

Modalités:

- Fonction du terme corrigé et du poids.
- Relais systématique par lunettes pour les plus "petits" pour être progressif et favoriser la réussite de l'autonomisation respiratoire en quelques jours avec croissance optimale.

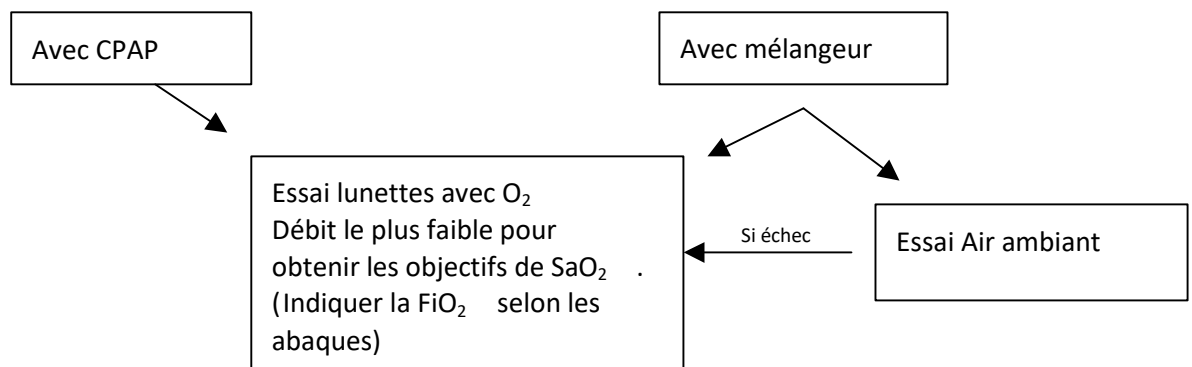
- ❑ Possibilité de passer directement en air ambiant sans relais pour les autres.
- ❑ Pas de corticothérapie systémique



### 3. Prise en charge tardive

OBJECTIF = Autonomie alimentaire et croissance satisfaisante  
 retour à domicile sans oxygène

- ✓ Prématurés avec un terme corrigé 32-34 SA



- ✓ Prématurés avec un terme corrigé > 34SA, oxygénodépendants, né à un terme  $\leq 29SA$

Si possible O<sub>2</sub> lunettes (Sauf cas exceptionnel)  
 Débit minimal possible

Envisager les sevrages progressifs (cf page suivante)

### RAPPELS:

S'assurer avant tout changement de support respiratoire (CPAP ou lunettes) que l'enfant soit stable, avec une courbe de poids ascendante.

Réévaluer dans les 2-3 jours

- la tolérance clinique respiratoire
- la courbe de poids
- la prise éventuelle des tétées ou biberons.

### SEVRAGE:

Progressif

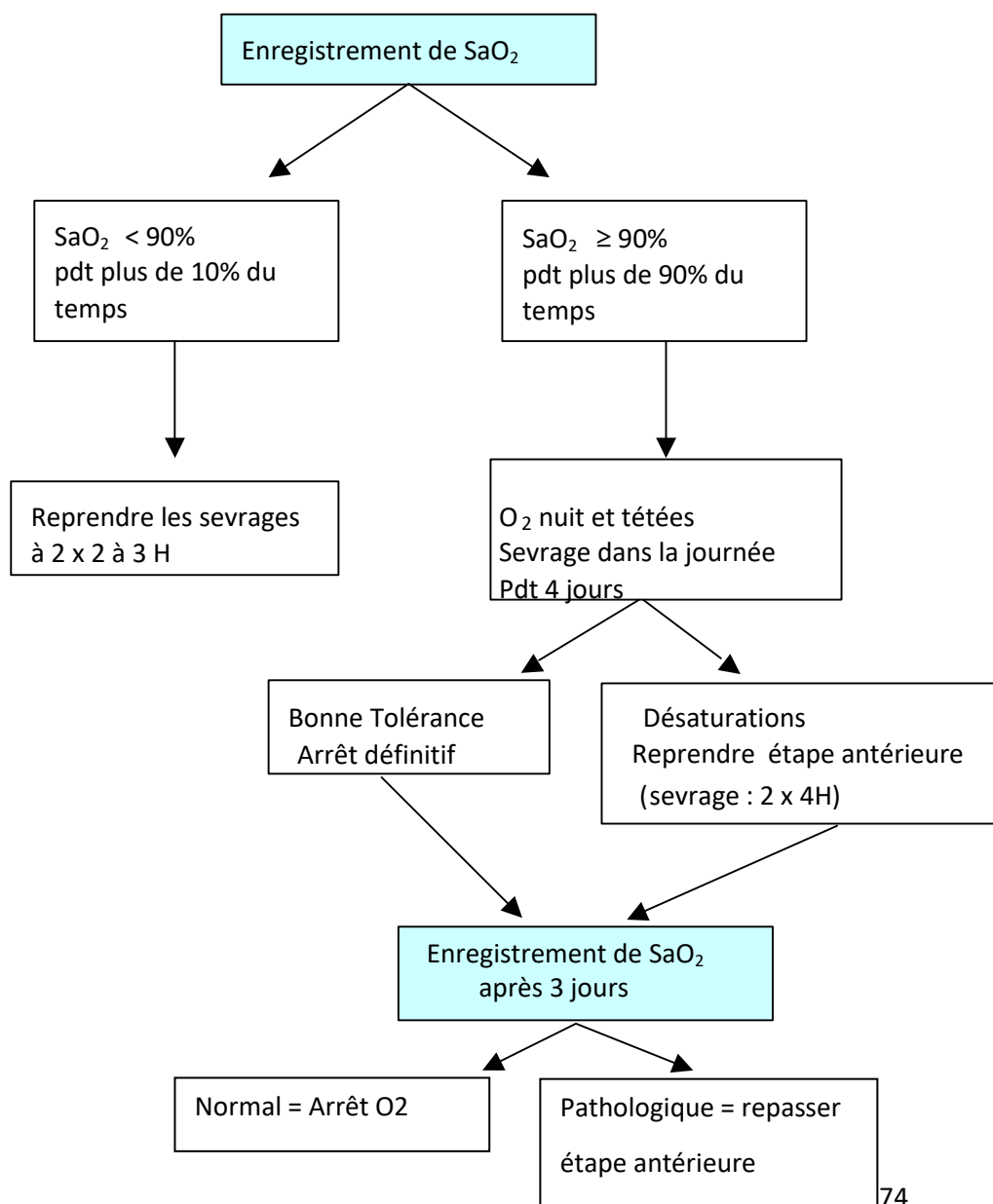
Durée de sevrage à adapter en fonction de la gravité de la maladie respiratoire

Arrêt O<sub>2</sub> : 2 x 1H pdt 48 heures

Puis 2 x 2 H pdt 48 heures

Puis 2 x 3 H pdt 48 heures

Puis 2 x 4 H pdt 48 heures et contrôle enregistrement de SaO<sub>2</sub>



## **AUTRES TRAITEMENTS**

### **DIURETIQUES**

- Lasilix ® 0,5 mg à 1 mg / kg /j si décompensation aiguë avec surcharge
- Aldactone ® à discuter selon la clinique et la prise de poids excessive (> 30 g/j pdt 4 jours) posologie : 3 à 5 mg/kg/j

### **TRAITEMENTS INHALES**

- Corticothérapie : Indications?? Si sevrage en O<sub>2</sub> impossible ou laborieux à l'approche du terme  
Pulmicort® (1mg/2ml) = 1mg x 2 /j
- β<sub>2</sub>mimétiques : Indications?? Bronchospasmes répétés ou auscultation spastique Ventoline® (2,5 mg/ml) = 2,5 mg x 2 /j à augmenter au maximum à 4 par jour si besoin

### **KINE RESPIRATOIRE**

2 à 3 séances /sem

### **ALIMENTATION**

Restriction hydrique modérée :140 ml/kg/j

Ration calorique suffisante : 130 cal/kg/j

Préférer laits avec AGTLC

Enrichir si besoin

Si nécessité d'une sonde, la placer par voie buccale de préférence

### **VACCINATIONS**

#### Nouveau-né

Dès 2 mois

Synagis selon protocole du service

Vaccination anti-grippale possible à partir de 6 mois

#### Parents

Vérifier le statut vaccinal pour la coqueluche, grippe, et ...

*Annexe 3 : Prise en charge respiratoire du prématuré évoluant vers une DBP*

## Résumé

Les progrès réalisés en néonatalogie ont permis la survie de nouveau-nés de plus en plus immatures mais n'ont pas permis de diminuer l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) qui est la complication respiratoire chronique la plus sévère et la plus fréquente de la grande prématurité. L'étiologie de la DBP est multifactorielle. La part iatrogène liée à la ventilation invasive est bien connue. L'administration intra-trachéale de surfactant exogène (SE) fait partie intégrante de la prise en charge des détresses respiratoires néonatales du prématuré et nécessite une intubation trachéale et une ventilation mécanique. De nouvelles méthodes moins invasives d'administration du SE ont vu le jour et ont fait la preuve de leur efficacité. Dans ce contexte, un nouveau protocole d'administration du SE a été mis en place dans le service de Pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la mise en place d'un tel protocole sur l'incidence de la DBP chez les extrêmes prématurés.

Nous avons réalisé une étude descriptive mono-centrique de type «avant-après». Les nouveau-nés prématurés entre 24 SA et 27 SA et 6 jours entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 1<sup>er</sup> janvier 2015 (période « Avant ») puis entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> juin 2016 (période « Après »), au CHU de Rouen, ont été inclus.

Trente-trois prématurés avaient été inclus dans le groupe « Avant » et 26 dans le groupe « Après ». Le traitement par SE avait été utilisé chez plus de 90 % des nouveau-nés dans les deux groupes. La méthode « INSURE » avait été utilisée dans 6,4 % des cas dans le groupe « Avant » et dans 33,3 % des cas dans le groupe « Après » ( $p=0,015$ ). La méthode « LISA » n'avait pas été utilisée, ni avant ni après la mise en place du protocole. La durée moyenne totale de la première intubation était significativement inférieure dans le groupe « Après » (27,7 heures versus 100,8 heures) ( $p=0,005$ ). La durée moyenne totale de ventilation invasive était de 12 jours dans le groupe « Avant » et de 9 jours dans le groupe « Après » ( $p=0,680$ ). Cent pour cent des nouveau-nés du groupe « Avant » étaient broncho dysplasiques à J28 contre 94,7 % dans le groupe « Après » ( $p=0,388$ ). Il n'y avait pas de différence significative observée pour la DBP à 36 SA d'âge corrigé.

La mise en place du nouveau protocole d'administration du SE n'a pas été associée à une diminution significative du taux de DBP chez les extrêmes prématurés. En revanche, elle a été associée à une augmentation significative du nombre d'« INSURE » réalisés. Ces résultats sont encourageants même si les efforts restent à poursuivre, notamment pour le développement des techniques « mini-invasives » d'administration du SE dans notre service.

**Mots-clés :** Extrême prématurité, détresse respiratoire, dysplasie bronchopulmonaire, maladie des membranes hyalines, surfactant exogène, INSURE, LISA.