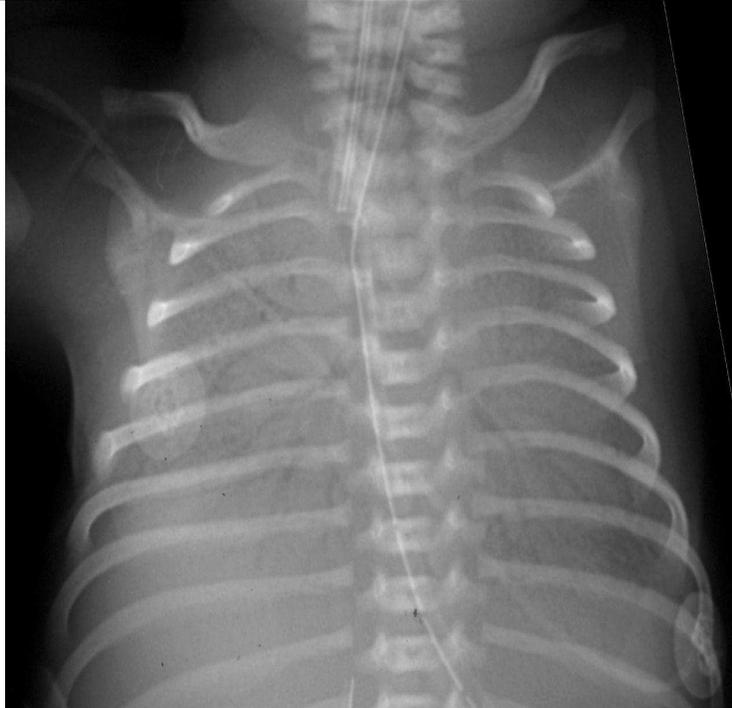


Prise en charge respiratoire des nouveau-nés prématurés < 32 SA



les acquis pour une meilleure pratique...

*4ème JOURNEE NATIONALE DES SMUR
PEDIATRIQUES
Jeudi 3 Novembre 2016 - Paris*

*Dr M.ROUABAH
Maternité Régionale et Universitaire¹
CHRU Nancy*

Introduction : « États des lieux »

- D.R. néonatale => anomalie adaptation pulmonaire
- Traitement *classique* des D.R. néonatales => **V.M.C. & O2**
- Mais, ventilation & hyperoxie = facteurs de risque majeurs pour D.B.P. (**pression/volume & stress oxydant**)
- ***Les lésions pulmonaires débutent dès la naissance...***
- Plusieurs essais multicentriques => enfants pourraient-ils être gérés avec des techniques non (moins) invasives ?...

RAPPEL : Niveaux de soins

- ***Néonatalogie de type III***
 - Prématurés moins de 32 SA
 - Poids < 1500 gr
 - Ventilation assistée

***ÉTABLISSEMENT AYANT UN SERVICE DE SOINS INTENSIFS ET DE
RÉANIMATION NÉONATALE***

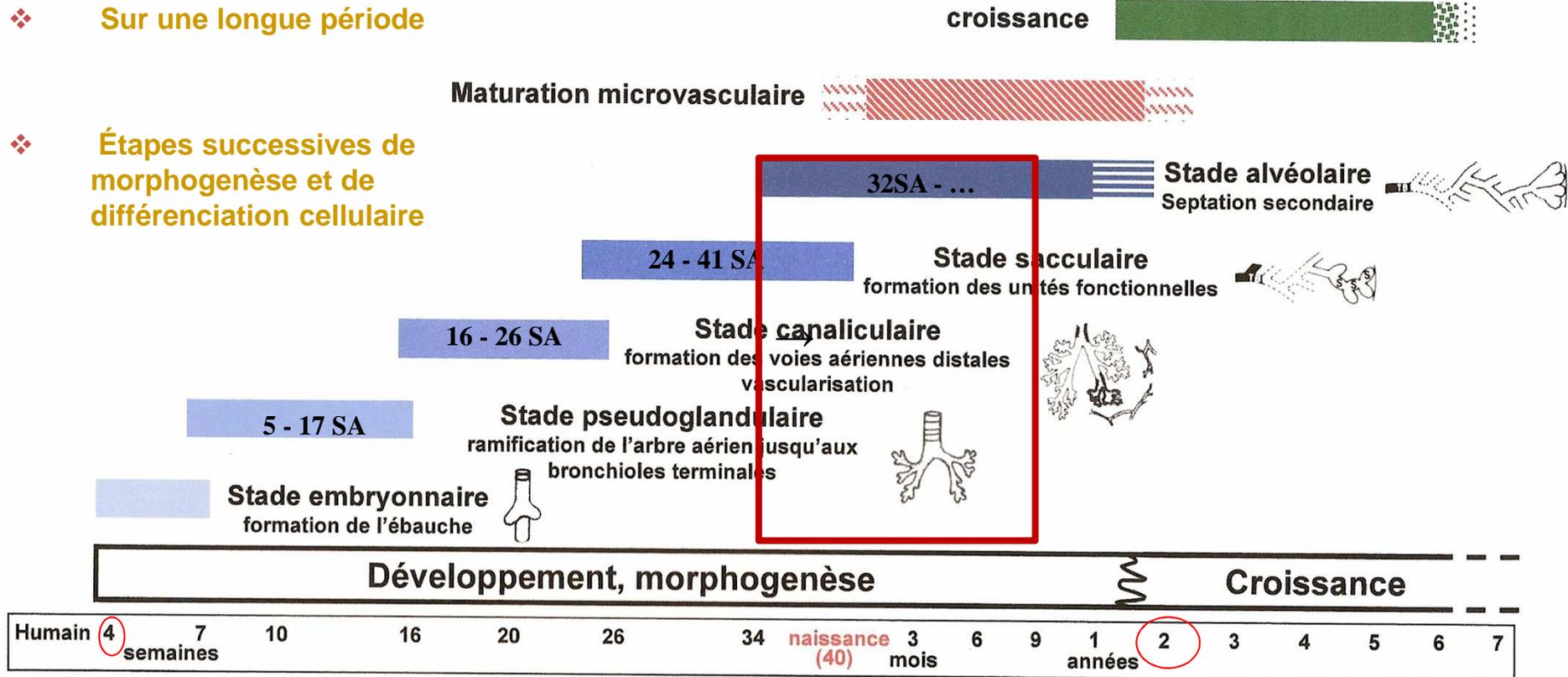
Pertinence d'un transfert in utero ...

Introduction

- 1ère utilisation de la VA chez le prématuré en 1962
Mortalité ↔ DBP
- Liggins 1972 : Corticothérapie anténatale
- Fujiwara 1980 : Surfactant
- Verder 1994 : CPAP, surfactant

Développement Pulmonaire

Stades du développement pulmonaire et chronologie

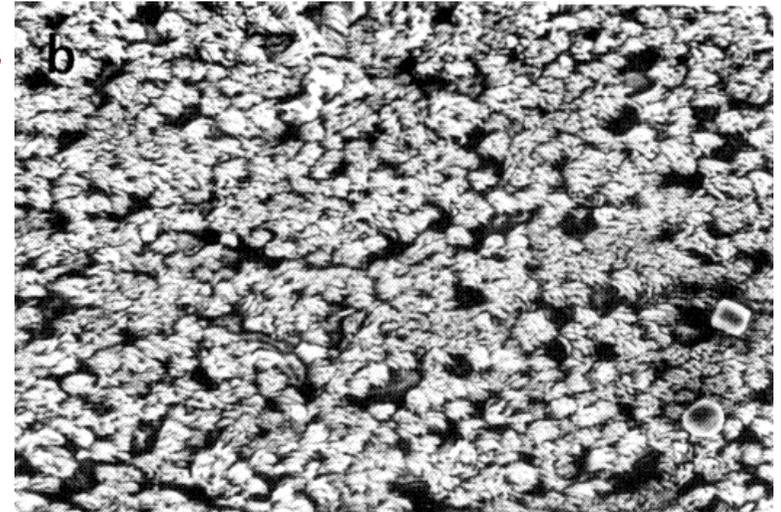


- ✓ *Grands prématurés au début du stade sacculaire*
⇒ *l'essentiel du poumon est canaliculaire*
- ✓ *Limite absolue de viabilité = 1^{ères} barrières alvéolocapillaires fonctionnelles*
⇒ *23-24 SA*

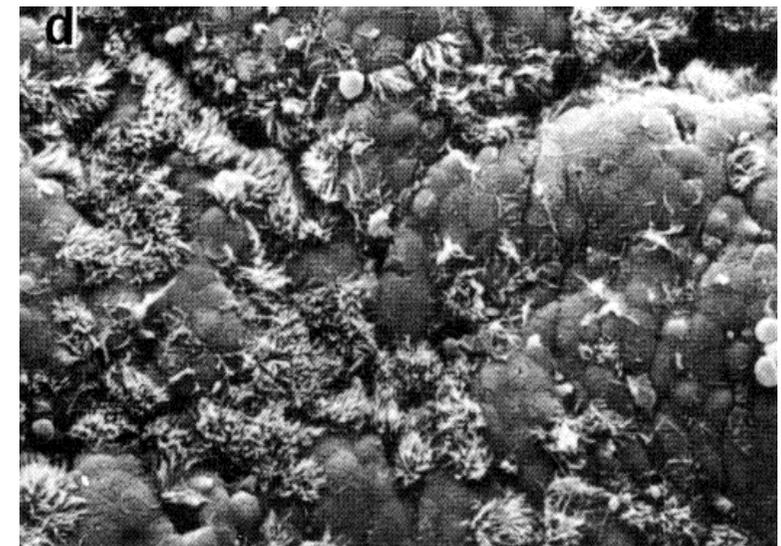
Altération épithélium trachéal liée à la durée d'intubation (Gau et al Early Hum dev 1987)

- *20 nouveau-nés intubés pdt 4h à 105j*
vs. 5 témoins => altérations épithéliales
en microscopie à balayage:

Grade 0 (ciliation normale)
témoins (pas d'intubation)

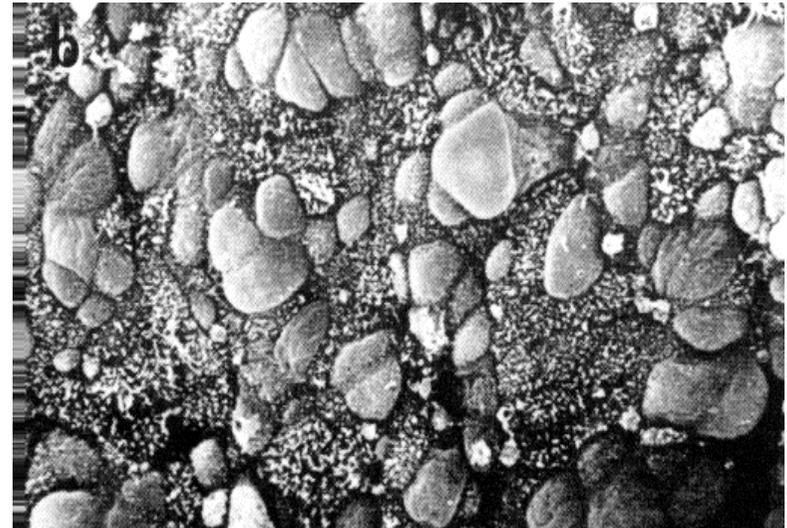


Grade 1 (simple déciliation)
intubation qqes heures

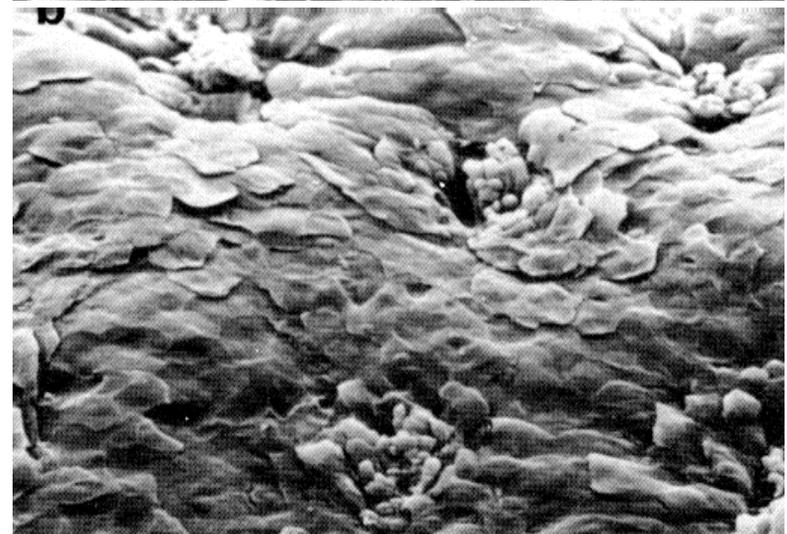


Altération épithélium trachéal liée à la durée d'intubation (Gau et al Early Hum dev 1987)

Grade 2 (cellules métaplasiques
intermédiaires, déciliation complète)
intubation = 1-2 jours



Grade 3 (squames stratifiés)
intubation > 7 jours



Prise en charge du SDR

DRNN - Définition

- Insuffisance respiratoire débutant avec la naissance
- Essentiellement les prématurés
- Due à un défaut du Surfactant
- Développement d'une D.R
- Évolution naturelle : le décès ou rétablissement dans 3 à 4 jours
- Aspect radiologique classique:
 - ✓ *Aspect en verre dépoli*
 - ✓ *Bronchogramme aérien*



Prise en charge à la maternité ou en néonatalogie : **STABILISATION +++**

Stabilisation des fonctions vitales :

- Prévention **hypothermie** et réchauffement
- **Ventilation/CPAP** et oxygénation +++
- **Hémodynamique** centrale et périphérique
- Apports hydriques et métaboliques : **hypoglycémie** 💣
- **Sédation/analgésie et confort**
- Asepsie des gestes et procédures

Information et accompagnement des parents

Maladie des Membranes Hyalines

- *Pathologie de l'immaturité pulmonaire*

Déficit primitif en surfactant

- **Insuffisance respiratoire à début immédiat** = Syndrome alvéolaire par collapsus avec diminution du volume pulmonaire

Clinique, GDS, Radio du thorax

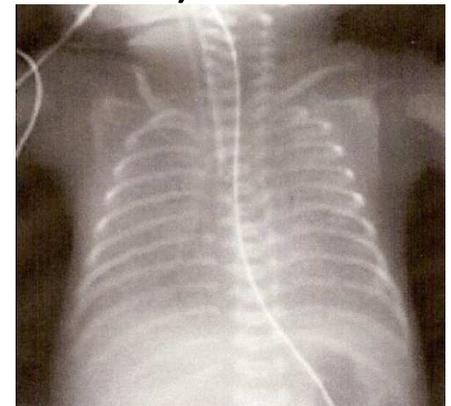
- **Traitement « symptomatique »** par ventilation mécanique ou VNI avec *PEP*

- **Traitement étiologique** = *surfactant exogène*

- Curosurf[®] (surfactant naturel)
- Instillation intratrachéale
- Pas d'aspiration endotrachéale pendant 6h (au moins 2h)
- Efficacité +++ (morbidité et mortalité)
- Plus efficace quand donné tôt
- Ventilation et FiO₂ les plus basses possibles

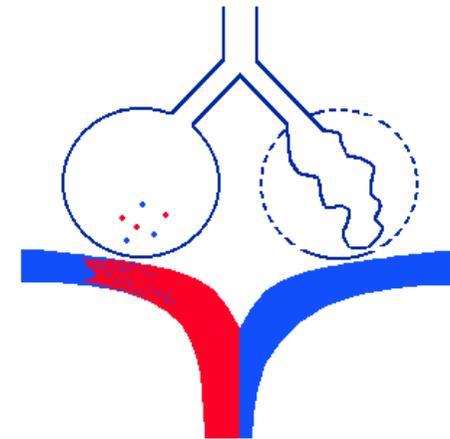
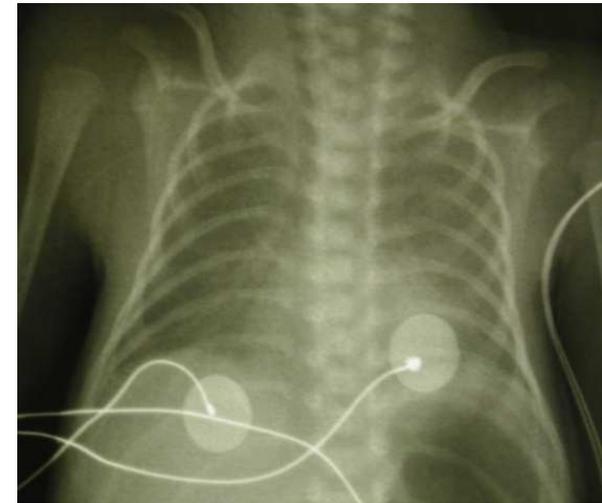
- **Traitement préventif :**

Injection de corticoïdes à la mère



Syndrome d'hypoventilation alvéolaire

- Augmentation de la FiO_2
- Augmentation de la $PaCO_2$
- Augmentation de la FR
- Diminution de la compliance
- Augmentation des efforts respiratoires
- RP: Atélectasies distales
- Episodes de désaturation
- Apnées, Bradycardies

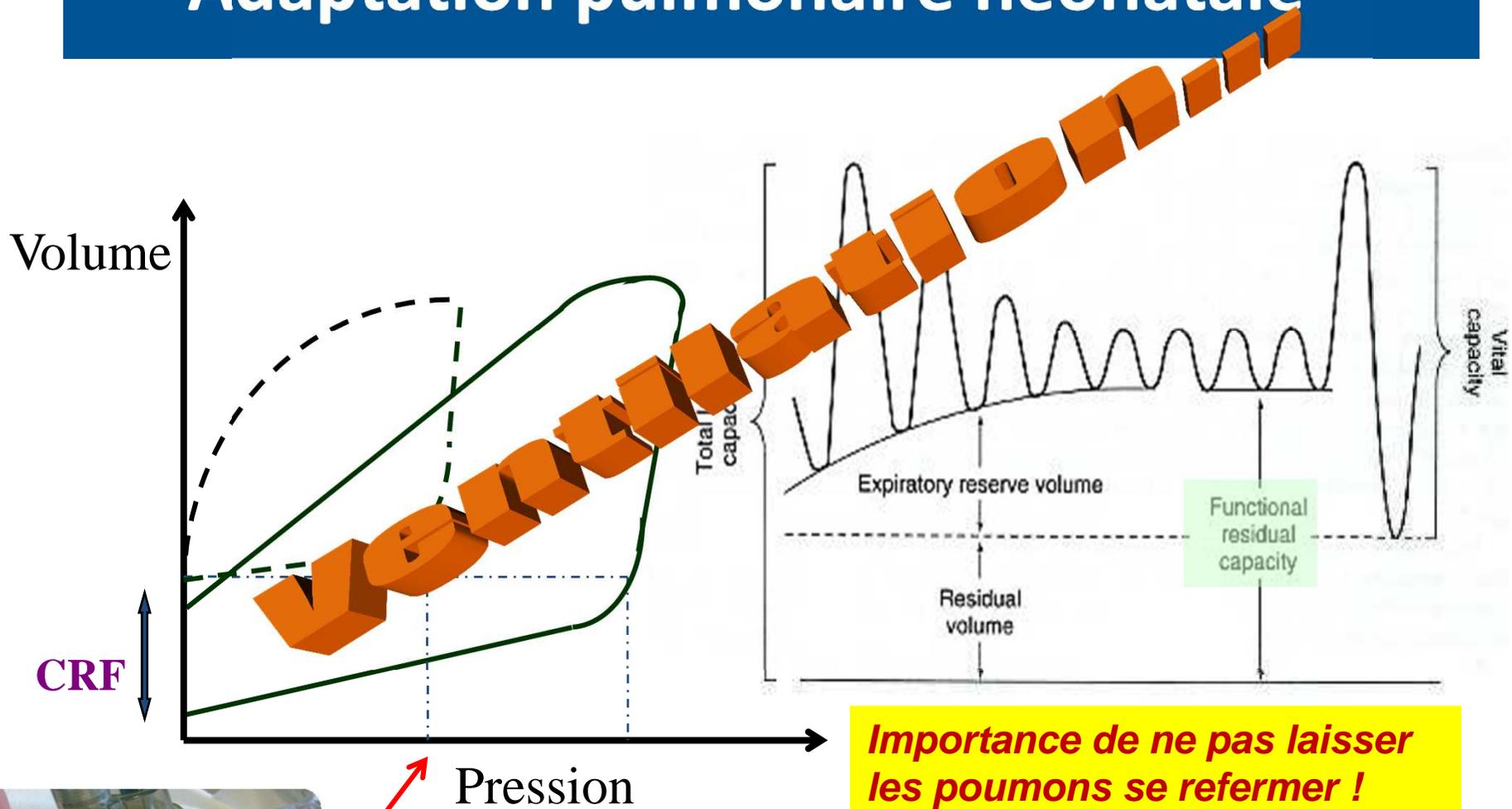


Élévation dynamique de la CRF

- ***Le freinage expiratoire:***
 - ✓ Activation des muscles inspiratoires
 - ✓ Fermeture active de la glotte
- ***Augmentation de la FR***

Magnenant E. Pediatr Pulmonol, 2004

Adaptation pulmonaire néonatale



Importance de ne pas laisser les poumons se refermer !

(Abbasi S in Polin, Fox, Abman 2004)

Preterm infants < 32 S
Respiratory failure



Self-inflating bag
Pmax < 40 cmH₂O

N=68, 1300g, 29 S

T-piece resuscitator
Ti = 10 sec x 4 à 6
P = 20/5 cmH₂O

N=72, 1290g, 29 S

Then NCPAP ou CMV

<i>Intubation</i>	<i>52</i>	<i>38*</i>
<i>CLD</i>	<i>34</i>	<i>22*</i>
<i>CMV (j)</i>	<i>4.5</i>	<i>2.5</i>

- ❖ *La ventilation alvéolaire est une condition nécessaire à l'adaptation respiratoire à la naissance*
- ❖ *L'O₂ de l'air (21%) suffit pour une adaptation circulatoire optimale à la naissance (en l'absence de pathologie alvéolaire)*
- ❖ *L'allongement du temps inspiratoire au cours des premiers cycles ventilatoires permet d'obtenir une ventilation efficace à pression d'insufflation modérée ?.*

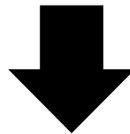
Inefficacité Ventilatoire

Obstruction (Pression OK)

- Ausculter
- Repositionner
- Aspirer
- Pressions
- Oxygène

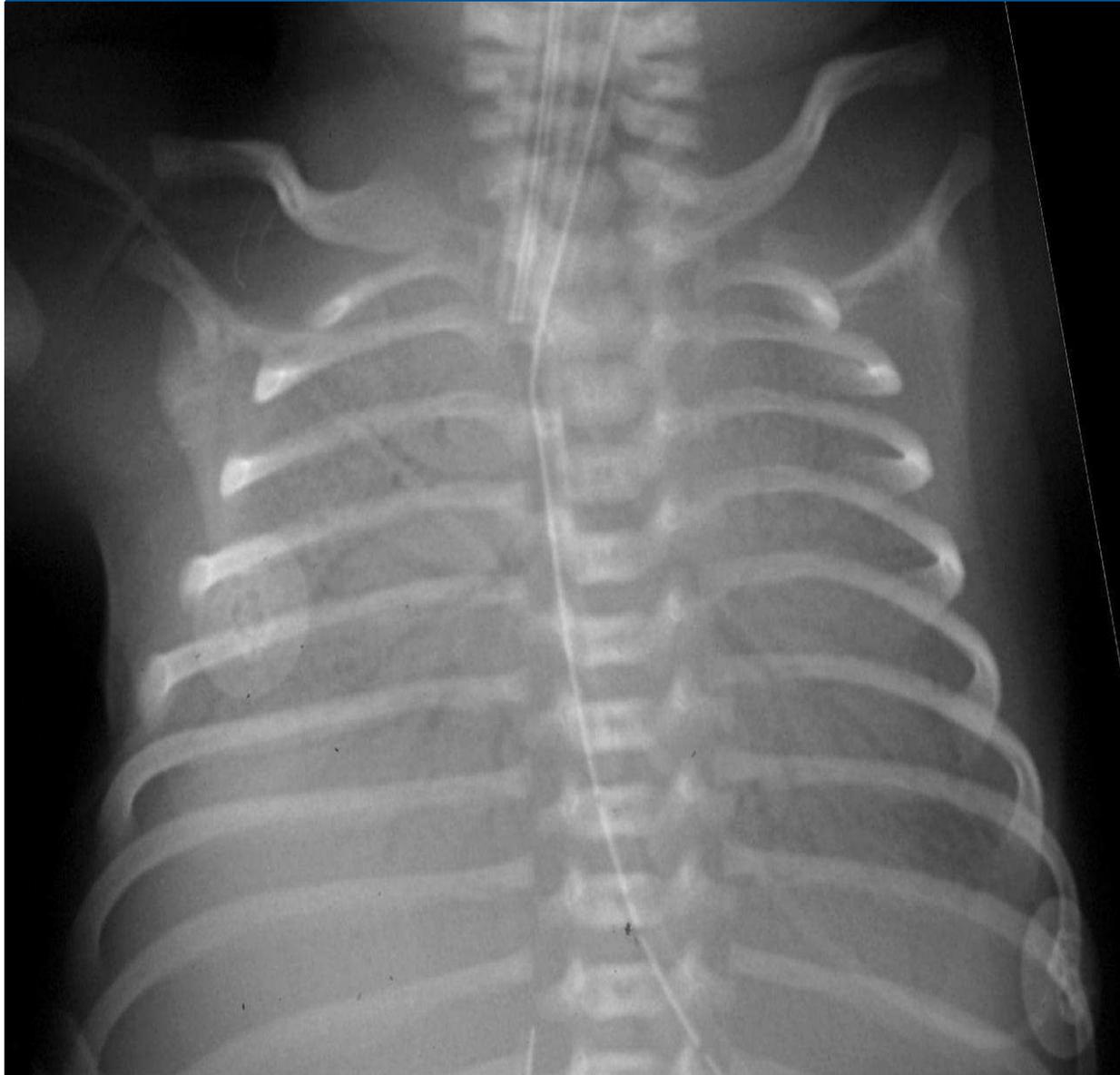
Fuites (Pressions basses)

- Matériel ?
- Etanchéité
- Ventilation à 4 mains



**PASSER LA MAIN
INTUBATION OU MASQUE LARYNGÉ**

MMH



Quels sont les effets physiologiques de la nCPAP ?

- *Caractéristiques mécanique de l'immaturité du système expiratoire:*

Mauvaise compliance pulmonaire

Bonne compliance thoracique

CRF basse

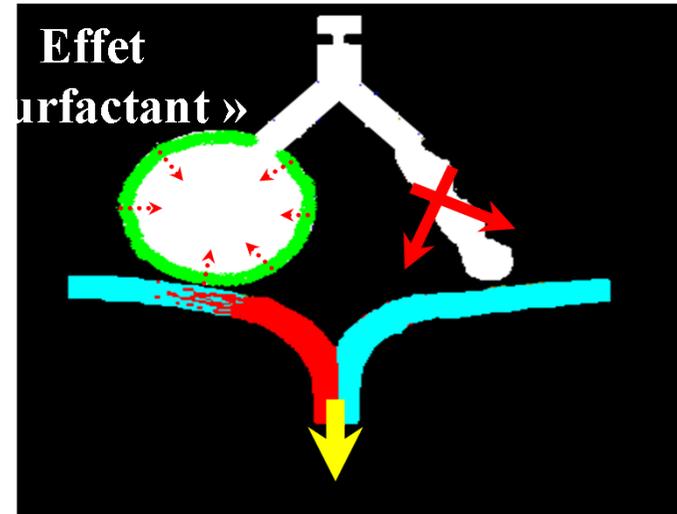
Balancement thoraco-abdominal

Mortola JP. J Appl Physiol 1982

Recrutement alvéolaire

Surfactant

...Oui mais à quel moment ?



Administration « *tardive* » de surfactant ($FiO_2 > 45\%$) :

- Augmente risque de PNO (x2)
- Augmente risque de DBP (x2)
- Augmente le risque de PCA (x2)

Stevens TP, Cochrane, 2007

Le surfactant



- **Substance tensio-active bordant les alvéoles**
 - **Complexe de lipides et de protéines**
 - **Rôle:**
 - Stabilité mécanique de l'alvéole
 - = effet tensio-actif (diminue la tension de surface, création de la CRF)
 - Homéostasie hydrique et protéique
 - Défense pré-immune contre les agents pathogènes
 - **Sécrété par les pneumocytes II (cellule souche de l'épithélium alvéolaire)**
 - À partir de 19 SA
 - Accumulation progressive à partir de 24 SA, biosynthèse lente
 - Changement de composition et apparition progressive des propriétés fonctionnelles
- ⇒ **Surfactant fonctionnel qualitativement et quantitativement à 35-36 SA**
- ⇒ ***Entre 24 et 36 SA, risque de MMH par déficit en surfactant***



Surfactant en 2010 ?

Singh N Pediatrics 2011

- Au moins 100mg/Kg de Phospholipides est nécessaire et mieux 200mg/kg pour DRNN.
- Administration en bolus donne une meilleure distribution (mais il nécessite une intubation!).
- Prophylaxie réduit la mortalité et les complications.
- Surfactant peut être instillé en évitant l'intubation en utilisant la méthode INSURE.
- Une 2^{ème} (parfois une 3^{ème} dose) peut être nécessaire.

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

L'essentiel

- CUROSURF a l'AMM dans le traitement des nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter ou présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines).
- Compte-tenu des données cliniques disponibles et de l'évolution récente de la prise en charge des SDR par corticothérapie anténatale et de méthodes moins invasives en routine, CUROSURF peut être proposé aux nouveau-nés prématurés :
 - respirant spontanément à la naissance mais ne répondant plus à la CPAP et nécessitant une intubation,
 - ne respirant pas spontanément à la naissance et nécessitant une intubation.
- L'intérêt d'un traitement prophylactique systématique par surfactant n'est plus avéré.

Pourquoi éviter la prophylaxie ?

- Surfactant nécessite une intubation
- Études montrent le bénéfice de la prophylaxie / maturation fœtale insuffisante et une faible utilisation de la CPAP
- Études montrent le bénéfice de la prophylaxie seulement en comparaison avec l'administration tardive

Quand et comment administrer le surfactant ?

- ***Le plus tôt possible***

SDN

- ***Recommandations***

- Si FiO₂ > 30% chez les < 26 SA
- Si FiO₂ > 40 % chez les > 26 SA

SDN ou réanimation selon organisations locales

European guidelines Neonatology 2013

- ***Modalités:***

- Early Rescue ?
- INSurE
- MIST/ LISA

Délai et conditions satisfaisants pour prémédiquer ?

Au total : Traitement de la MMH par surfactant exogène

- Efficacité certaine :
 - Mortalité réduite de 40%
 - Réduction des épanchements gazeux de 30 à 50%
 - Pas d'effet clair sur la DBP : effet sur DBP et mortalité
- Plus efficace (quand donné tôt)
- Efficacité en prophylactique Vs curatif ???
- Plus efficace quand contient SP-B et SP-C :
 - Naturels
 - Nouveaux artificiels

Nouveau-nés intubés

Intubation par voie nasale, plutôt que par voie orale

Sur de bonnes indications

- ***Taille de la sonde en fonction du poids :***
 - ***Sonde n° 2,5 jusqu'à 2 kg***
 - ***Sonde n° 3 entre 2 et 3,5 kg***
 - ***Sonde n° 3,5 pour poids > 3,5 kg***
- ***Repère de la sonde :***
 - 6 + poids à la commissure labiale pour intubation orale ;
 - 7 + poids à l'aile du nez pour intubation nasale

***Pas d'intubation systématique, quelque soit AG ?
Quels sont les critères d'échec d'une PPC ?***

MMH



Stratégies de ventilation mécanique

- Pour les nouveau-nés nécessitant une ventilation
- Avoir des GDS acceptable ...
- Hyperventilation est néfaste
- V.M conventionnelle ou HFO semblent être équivalentes
- VT cible réduit l'hypocapnie et DBP

Réglages du ventilateur (prématuré)

(Prévention précoce de la DBP)

- Mode VACI (moins de risque d'auto-PEP)
- T_i court = 0,3 - 0,4 sec
- Fréquence = 40-60/min
- P.max = 10-20 cm H₂O
- PEP = 4-5 cm H₂O
- VT = 3-6 ml/kg (avant surfactant)
- FiO₂ selon SpO₂

Selon la clinique, radiologie et gazométrie...

Surveillance

- Toute oxygénothérapie doit obligatoirement être surveillée rigoureusement
- Il faut contrôler la concentration d'O₂ par l'utilisation d'un mélangeur
- Il ne faut pas donner de l'O₂ à un nouveau-né qui n'en a pas besoin
- Il faut adapter l'apport aux besoins
- Il faut éviter les *fluctuations*

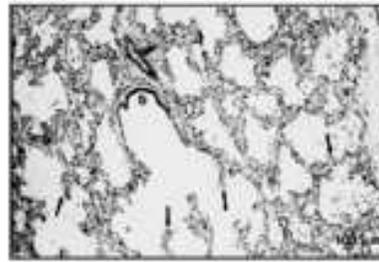
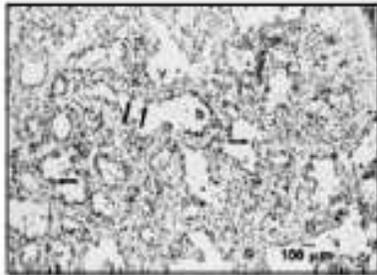


Surveillance

- Invasive : GDS artériel
- Non invasive :
 - TcPO₂ : 50 – 70 mm Hg, 7 – 9 kPa
 - Tc PCO₂ : 40 – 50 mm Hg
 - SaO₂ (main droite): **88 – 92% NN prématuré**
92 – 96% NN à terme



Dysplasie Broncho-Pulmonaire Maladie du grand prématuré



Dysplasie bronchopulmonaire
Persistence $FiO_2 > 21\%$ à 36 SA

Dysplasie Broncho-Pulmonaire

Facteurs extrinsèques (agressions) :

ventilation (baro/volotraumatisme),
oxygénothérapie (oxygénotoxicité)

infections (anté- ou postnatales)

**Facteurs intrinsèques :
poumons immatures
+ susceptibilité génétique?**

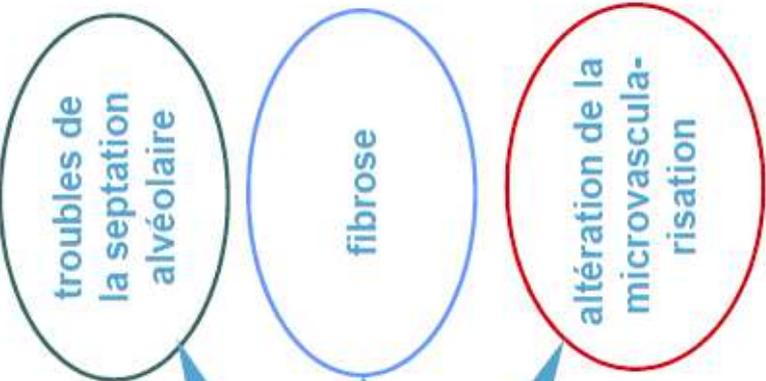


troubles de la septation alvéolaire

fibrose

altération de la microvascularisation

Age gestationnel	< 32 SA	≥ 32 SA
Temps d'évaluation	36 SA	entre 28 et 56 jours
DBP légère	21% d'oxygène	
DBP modérée	< 30% d'oxygène*	
DBP sévère	≥ 30% d'oxygène ou ventilation	



Facteurs intrinsèques :
 poumons immatures
 + susceptibilité génétique?

Facteurs extrinsèques (agressions) :

**ventilation (baro/volutraumatisme),
 oxygénothérapie (oxygénotoxicité)**

infections (anté- ou postnatales)

Dysplasie Broncho-Pulmonaire

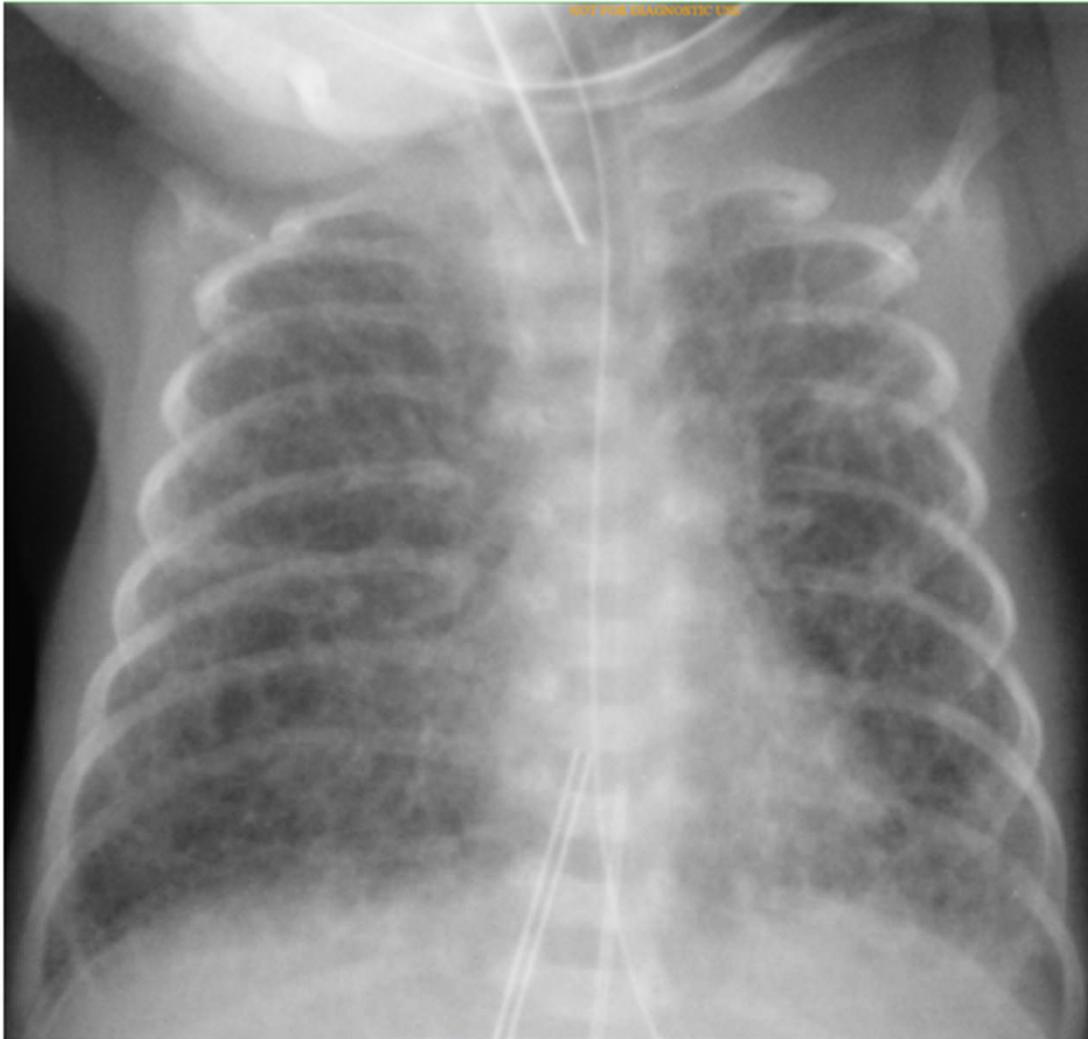


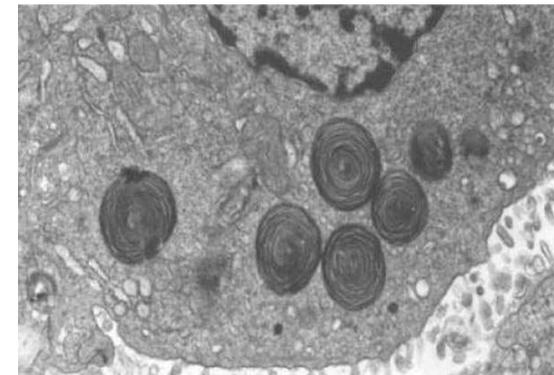
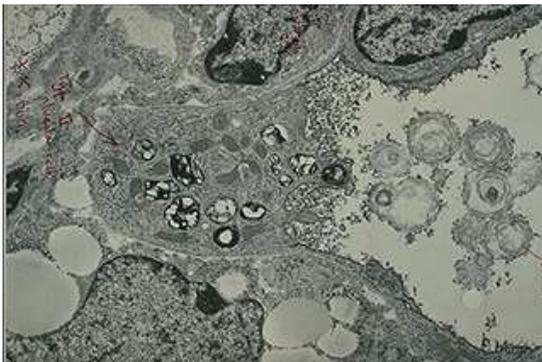
Figure 1.

Sur quels facteurs agir ?

- **Prématurité** → (corticothérapie anténatale)
- **Chorioamniotite, RPM** → extraire, traiter
- **MMH** → surfactant exogène
- **Oxygène** → viser cibles de saturation plus faibles
- **Agression ventilatoire** → nouveaux modes, hypercapnie permissive, CPAP
- **Inflammation** → (corticoïdes ?)
- **Canal artériel** → traiter
- **Infection** → laquelle et que traiter ?

Question(s)

- Intubation + Ventilation ou Ncpap ?
- $FiO_2=100\%$, Air ou 40%?
- Surfactant prophylactique ou sélectif ?
- Surfactant (le plus précoce *possible* ?...)
- Intubation+ Surfactant + Extubation +/- CPAP (avec air/O₂)?



Intérêts de la CPAP (VS-PEP)

1. **Maintenir la CRF** => diminuer le travail ventilatoire
2. Eviter le collapsus pulmonaire et l'hétérogénéité des poumons => MMH
3. Stabiliser les voies aériennes supérieures => traitement des apnées obstructives ou mixtes

(Hascoet et al. Drug Safety 2000;23:363-79)

4. Diminuer les échecs d'extubation: $RR=0.62 [0.49-0.77]$

(Davis et al Cochrane Database Syst Rev 2003)

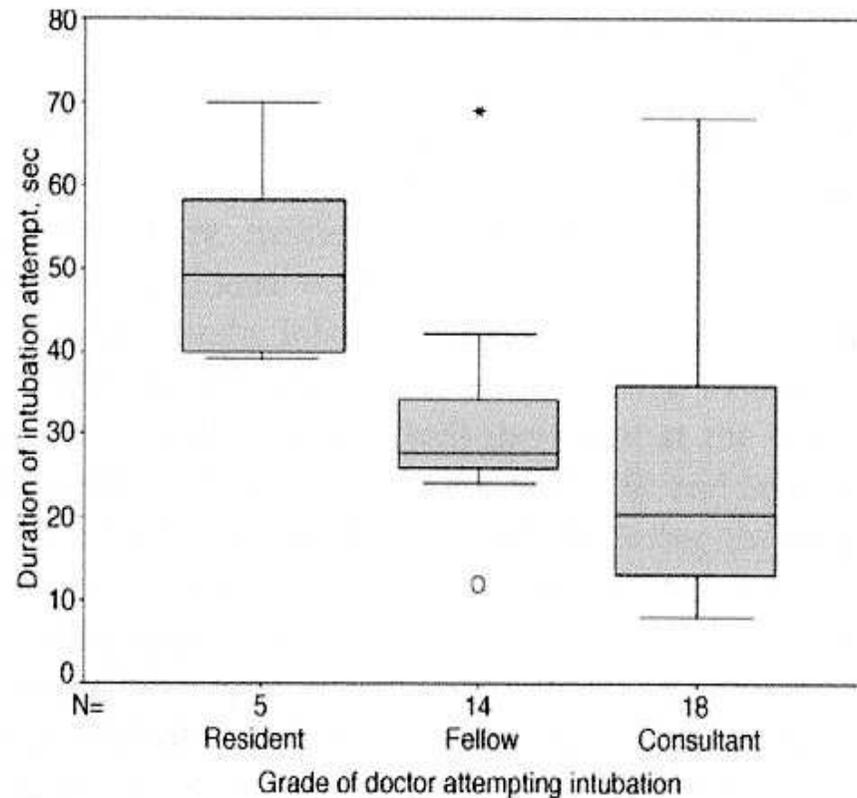
Comment l'administrer ?

=> Après intubation via respirateur ou autre ?

=> CPAP nasale d'emblée : **éviter intubation ?**

Essais d'intubation endotrachéale au cours de la réanimation néonatale: *succès, durée et effets secondaires*

(O'Donnell et al. Pediatrics 2006;117:e16-21)



Infants deteriorated during 49% of these attempts

Essais réussis: **24%** **78%** **86%**

Intubation Néonatale

intubation Néonatale Vigile
et ses Effets Secondaires

Spécificités de l'intubation néonatale

- **Geste techniquement difficile :**
 - Etroitesse VAS
 - Glossoptose
 - Glotte antérieure
- **Chez des enfants aux capacités respiratoires souvent altérées**
 - Jeune âge / faible poids
 - Maladie pulmonaire associée (prématurés)

Spécificités de l'intubation néonatale vigile

- Effets cardio-vasculaires
- Effets respiratoires
- Effets neurologiques

▪ ***QUELQUES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES***

Effets cardio-vasculaires de l'intubation néonatale vigile

VARIATIONS BRUTALES ET TRANSITOIRES

- **Fréquence cardiaque** : Bradycardies

Stimulation vagale (reflexe parasympathique + présent que sympathique chez le nouveau né)

Kelly et al., J Pediatr, 1984

- **Pression Artérielle** : Augmentation de la P.A

Symptôme de la douleur (mémoire de la douleur)

Kelly et al., J Pediatr, 1984

Friesen et al., Anesth Analg, 1987

Millar et al., Br J Anaesth, 1994

Effets respiratoires de l'intubation néonatale vigile

- Apnées, obstruction du flux dans les voies aériennes, diminution de la saturation en oxygène lors de la laryngoscopie

Marshall et al., Crit Care Med, 1984

- Désaturations très fréquentes, même en cas d'analgésie/sédation

Caldwell et al., J Perinatol 2015

Effets neurologiques de l'intubation néonatale vigile

- Augmentation constante de la pression intracrânienne

Kelly et al., J Pediatr, 1984
Friesen et al., Anesth Analg, 1987
Stow et al., Br J Anaesth, 1988
Millar et al., Br J Anaesth, 1994

- Partiellement réversible en cas de prémédication

Kelly et al., J Pediatr, 1984
Stow et al., Br J Anaesth, 1988

- Douleur +++, notamment de la laryngoscopie

Etude chez 25 adultes volontaires
sains pour comparaison de 2
anesthésiques locaux (type lidocaïne)
lors de l'intubation vigile

Douleur	Sonde n°6,5
Aucune/légère	34%
Modérée/ sévère	66%

Cara et al., Anaesthesia, 2003

Sensation de la douleur à la naissance

- Existence de la sensation de douleur dans les premières heures de vie (effet de la voie d'accouchement)

Bergqvist et al. J Perinatol 2009

- Zones d'activation cérébrales de la douleur identiques chez NN <7j et adulte

Goksan et al. eLIFE 2015



Développement neuroanatomique

Les voies de l'information de la douleur

Cortex

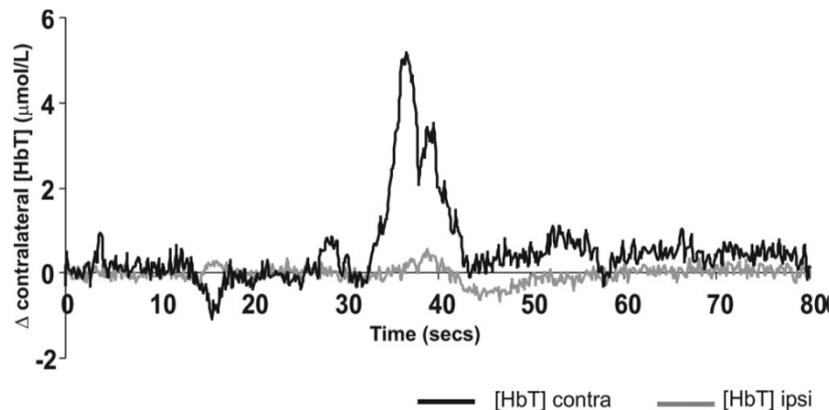
- Contient la totalité des neurones à la **20^{ème} semaine**
- Considéré comme mature à la **30^{ème} semaine**

Tous les systèmes de conduction sont en place à la
30^{ème} semaine

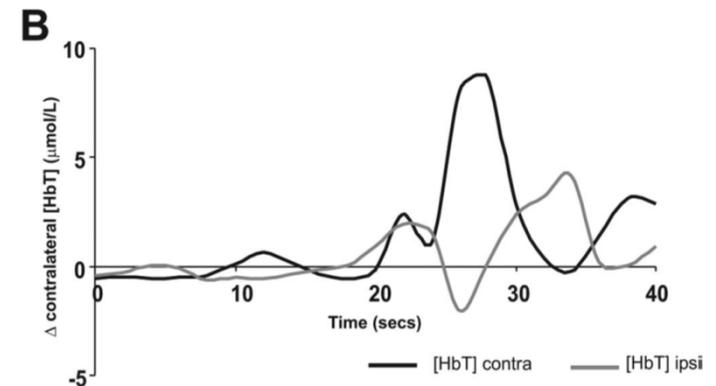
Sensation de la douleur à la naissance

- *Transmission de l'influx nociceptif est fonctionnelle*
- *Réponse corticale à un stimulus douloureux dès 25 SA.*

*(études spectroscopie NIRS:
Slater 2006, Bartocci 2006)*



**Réponse hémodynamique: 25SA
cortex contralatéral+ipsi**



Intubation Néonatale et analgésie / sédation

Taux de prémédication en SDN: enquête observationnelle Epipage 2

- 1972 nouveau-nés intubés en salle de naissance
- AG : 27,9 (+/-2,3) SA, PN 1091 (+/-377) g
- Age intubation trachéale (n=1869) : 10,6 (+/-12,7) min
- Taux de sédation/analgésie : **4,5 %**
- **4 centres (sur 201 au total)**, réalisent 75% de ces prémédications

Walter, JFRN 2014

Epippain 2 (2011)

Incidence gestes douloureux et/ou stressants en réanimation

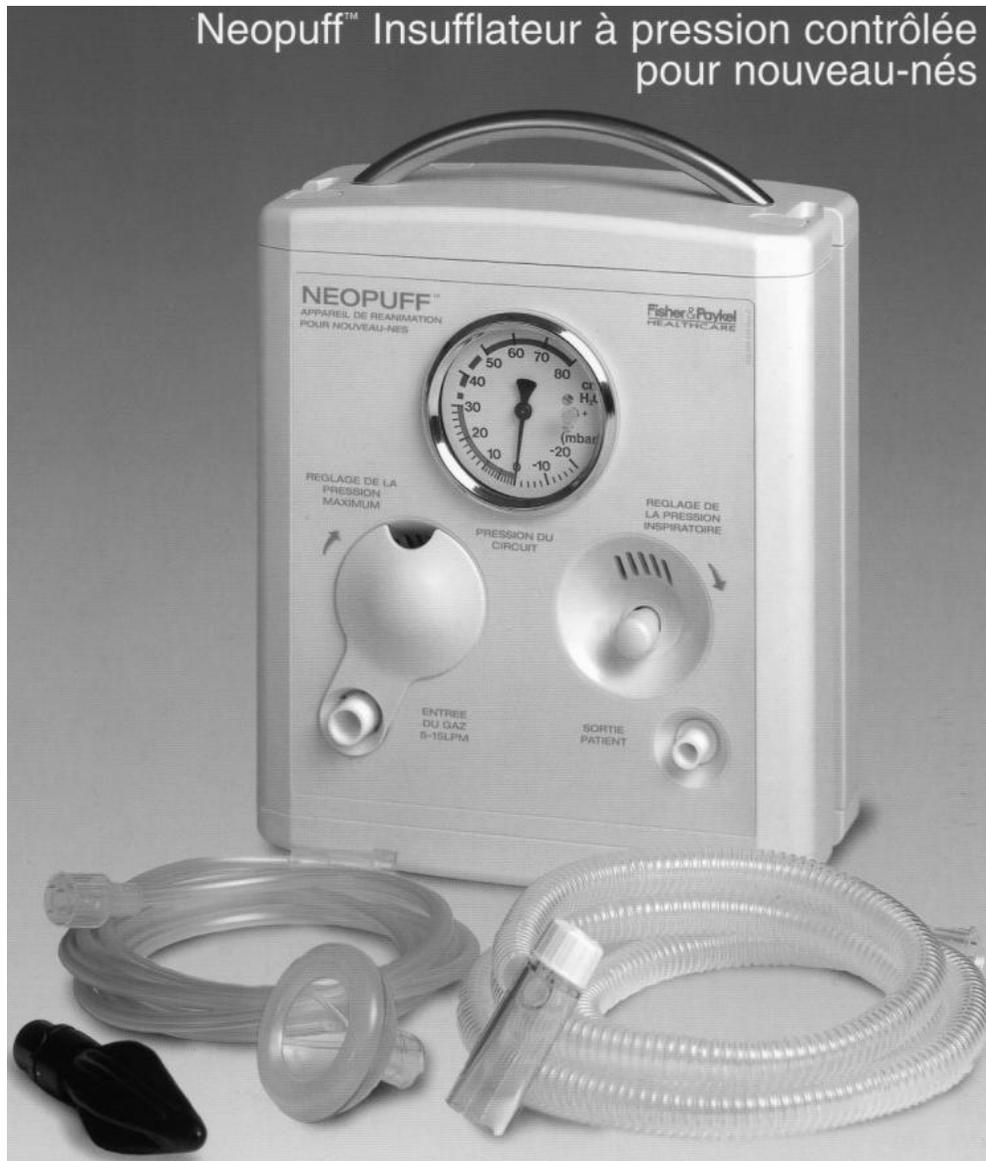
- Evaluation de la prise en charge de la douleur pour certains gestes dont l'intubation trachéale
 - 589 NN inclus, suivi de 14 jours en réanimation
 - AG : $33,2 \pm 4,5$ SA en moyenne (24,3 – 42)
 - **> 40 000 gestes répertoriés dont 137 intubations trachéales**
 - **75 gestes douloureux / enfant en moyenne les 14 premiers jours**
 - Douleur de l'intubation trachéale évaluée **à 8/10** par les soignants
 - **Intubation trachéale: analgésie spécifique avant le geste :
42,3% (42,6% Epippain 1)**
- + analgésie continue non spécifique : 68,6% (59,4% Epippain 1)

Intubation difficile ?

Pas d'intubation à tout prix

Neopuff®

Neopuff™ Insufflateur à pression contrôlée pour nouveau-nés



Infant-flow



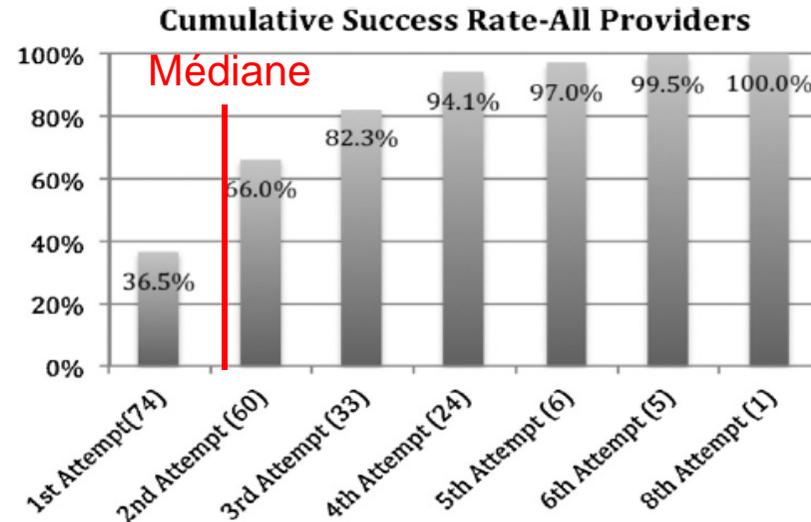
Masque laryngé

- **> 2 Kg ou \geq 34 SA**
 - Aussi efficace que masque facial (**Singh 2005**)
- Peut être aussi efficace que l'intubation trachéale pour conduire une réanimation en salle de naissance (**Esmail 2002, Zanardo 2004**)
- **Peut être utilisé en rescue si ventilation au masque et intubation trachéale difficile ou inefficace**
- **Non indiqué actuellement si < 2Kg, <34SA, liquide méconial, MCE, nécessité de drogues intratrachéales**

Les Obstacles au recours à l'analgésie / sédation

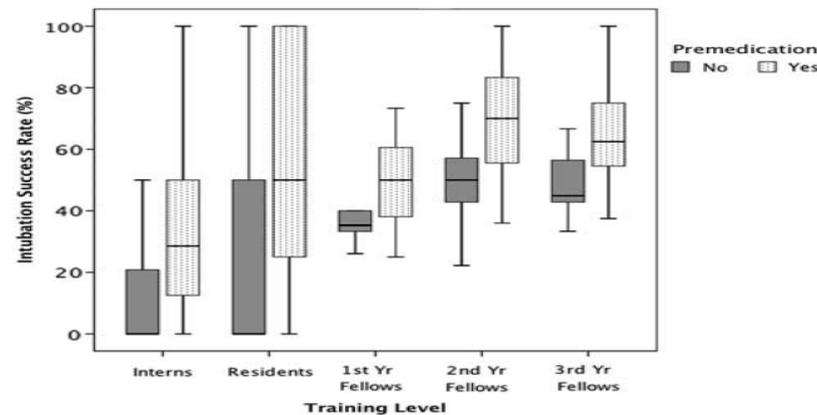
Peur de l'échec d'intubation

- Taux de succès



**Haubner et al.
Resuscitation 2013**

- Le taux de succès est modulée l'expérience et par l'analgésie/sédation



**Le et al.
J Perinatol 2014**

Obstacles au recours à l'analgésie / sédation

- Ancienneté opérateur :
 - 27% prémédication fréquente si > 15 ans expérience vs
 - 40% prémédication fréquente si < 15 ans expérience

Muniraman et al., Am J Perinatol 2015

- Absence de protocoles écrits locaux
- Crainte des effets indésirables liés aux traitements
- Crainte de l'échec en cas d'utilisation de curares
- Manque de preuve robuste sur la balance bénéfique / risque
- Absence des parents lors du geste

Biban et al. Pediatr Crit Care Med 2013

Obstacles à l'analgésie / sédation : Circonstances pratiques d'intubation

- ***Urgence vitale immédiate*** : consensus pour une intubation sans prémédication (**pas de définition consensuelle**)

Kumar et al. Pediatrics 2010

- ***Intubation programmée ou semi-urgente***
 - Pour administration de surfactant « le plus tôt possible »
 - Pour d'autre raison : adapter la prémédication au contexte (chirurgie, problème ORL, etc...)

European consensus guidelines 2013

Recommandations actuelles

« L'intubation sans prémédication ne doit être réalisée que lors de la réanimation en salle de naissance ou en cas de situation mettant en jeu le pronostic vital et en l'absence de voie veineuse »

Carbajal et al., 2007

AAP 2010

« La prémédication doit être réalisée pour intubation endotrachéale excepté lors d'intubation de réanimation (urgence vitale) en salle de naissance ou après détérioration de l'état de l'enfant ... »

- Analgésique d'action rapide (pas morphine) ou anesthésique
- +/- curare
- Pas de benzodiazépine seule
- Pas de curare sans analgésique

Kumar et al., 2010

Les médicaments de la Sédation/Analgésie

Médicaments

■ Académie Américaine de Pédiatrie :

- Fentanyl ou remifentanyl +/- curare
- Propofol
- Thiopental
- Midazolam + analgésique
- Atropine ?

Kumar et al. Pediatrics 2010

■ EN FRANCE :

- Sufentanil ?
- Kétamine ?
- Protoxyde d'azote ?
- Gaz halogénés ?
- Midazolam intranasal ?

Hassid et al. Paediatr Anaesth 2007

Milesi et al. Acta Paediatr 2006

Barois et al. Acta Paediatr 2013

Durrmeyer et al. BMC Pediatr 2014

Baleine et al. Early Hum Dev 2014

Synthèse

- **L'utilisation d'une analgésie / sédation avant intubation du nouveau-né : *dans des conditions de sécurité +++***
 - Est nécessaire hors urgence vitale
 - Semble faciliter le geste ?
 - Reste à préciser dans sa nature
 - Doit être évaluée à long terme
- **Les pratiques d'administration d'une analgésie / sédation :**
 - Sont variables ...

Conclusion

- L'utilisation d'une prémédication avant intubation est souhaitable, y compris en salle de naissance,
 - *Problèmes médicamenteux :*
 - Dose/pharmacologie néonatale
 - Immaturité métabolique
 - Prescriptions hors AMM
 - Erreurs de dilution
- Rôle important des protocoles écrits et validés (données de la littérature)
- Toujours évaluer ses pratiques

Thomas Paediatr Anaesth 2014

Les intubations doivent être effectuées (ou supervisées) par du personnel formé connaissant les effets du processus d'intubation et des médicaments utilisés.

Si c'est possible : éviter l'intubation...

Est-ce possible chez prématuré ?

Les stratégies respiratoires visant à éviter la ventilation mécanique

présentent un effet bénéfique significatif pour réduire Mortalité/BPD (1/2)

Fischer and Bühler, Pediatrics, Nov 2013

TABLE 1 Characteristics of Included Studies

Author	Study Name	Year	Intervention	Any eMV Except INSURE, %	GA	Randomization	n	Recruitment
Morley et al ¹⁵	COIN	2008	nCPAP versus mechanical ventilation	59 vs 100	25 ⁰ / ₇ –28 ⁶ / ₇	At 5 min of age	610	1999–2006
Rojas et al ^{37 a}	CNRN	2009	nCPAP versus INSURE	43 vs 39	27 ⁰ / ₇ –29 ⁶ / ₇	15–60 min of age	146 ^b	2004–2006
Finer et al ¹⁴	SUPPORT	2010	nCPAP versus mechanical ventilation	83 vs 100	24 ⁰ / ₇ –27 ⁶ / ₇	<1 h of age	1316	2005–2009
Sandri et al ¹⁶	CURPAP ^d	2010	nCPAP versus INSURE	31 vs 33 ^c	25 ⁰ / ₇ –28 ⁶ / ₇	<30 min of age	208	2007–2008
Dunn et al ¹⁵	DRM	2011	3 groups: nCPAP versus INSURE versus mechanical ventilation	52 vs 59 vs 96	26 ⁰ / ₇ –29 ⁶ / ₇	Before delivery	648	2003–2009
Göpel et al ³⁸	AMV	2011	nCPAP ± surfactant during spontaneous breathing versus nCPAP ± mechanical ventilation	33 vs 73	26 ⁰ / ₇ –28 ⁶ / ₇	<12 h of age	220	2007–2009
Kanmaz et al ^{19 a}	Take Care	2013	nCPAP ± surfactant during spontaneous breathing versus nCPAP ± INSURE	42 vs 52 ^a	≤29 ⁶ / ₇	<2 h of age	141 ^b	2010–2011

^a Previously unpublished, stratified data for infants <30⁰/₇ weeks' GA.

^b Number of infants <30⁰/₇ weeks' GA only.

^c Need for any eMV except INSURE in the first 5 d of live.

^d Combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure study.

GA < 30

n = 3289

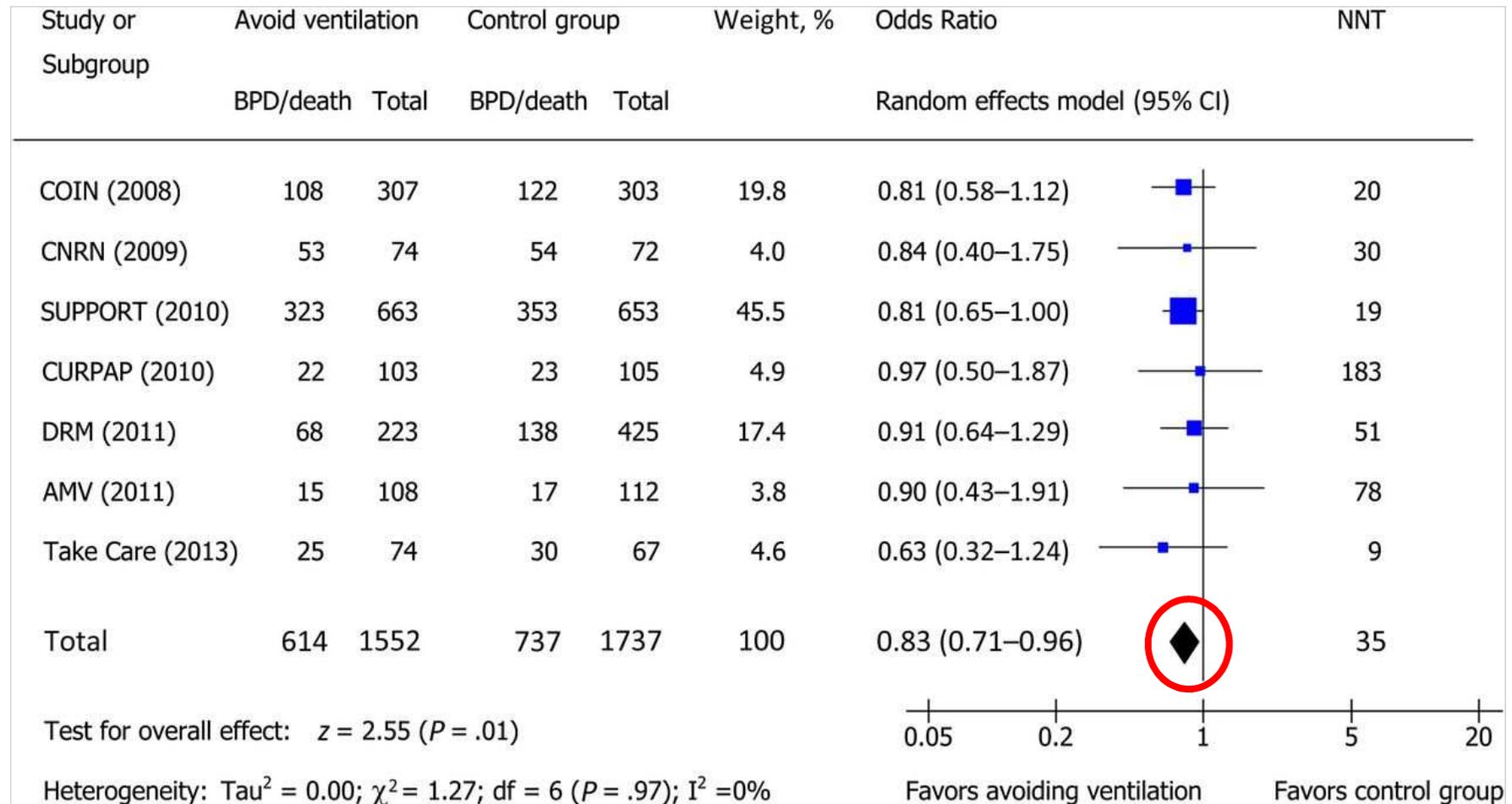
Les stratégies respiratoires visant à éviter la ventilation mécanique

présentent un effet bénéfique significatif pour réduire Mortalité/BPD (2/2)

FIGURE 2

Effect of avoiding eMV on death or BPD.

Fischer and Bühler, Pediatrics, Nov 2013



NNT= 35

C'est possible: éviter l'intubation...
chez prématuré ?..COIN trial
(Nasal CPAP Or INTubation at birth for very preterm infants)

(Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoët JM et al. NEJM 2008;358:700-8)

Étude COIN

- 610 NN de 25 – 28SA respirant à 5mn
- Étude randomisée pour initier CPAP ou ventilation à la DRNN
- Surfactant n'est pas pré spécifié
- 94% Corticothérapie anténatale

Gr. CPAP: 54%= jamais VMC

surfactant: 38 vs. 77%

Durée FiO2: 42 vs.49 jours

	CPAP	INTUBATE	P-VALUE
Intubated	46%	100%	
Surfactant	38%	77%	0.001
PTx	9%	3%	0.001
Death	6%	6%	NS
BPD	29%	35%	NS

Morley 2008 NEJM

(Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoët JM et al. NEJM 2008;358:700-8)

Dilemme ...

- Débuter un support en PEP **dès la naissance** prévient les difficultés d'intubation et ses conséquences histologiques... mais empêche l'administration précoce de surfactant (*notamment chez ceux qui échouent...*)
- Or, l'administration précoce de surfactant réduit la mortalité et la morbidité par rapport à une administration retardée sélective (NB: *non étudié avec CPAP*) (*Stevens et al. Cochrane Database Syst Rev 2007*)

Surfactant précoce suivi par extubation et CPAP pour éviter ventilation prolongée ?...

Aider les enfants de la façon la plus efficace

Ne pas utiliser inutilement un traitement dangereux et onéreux

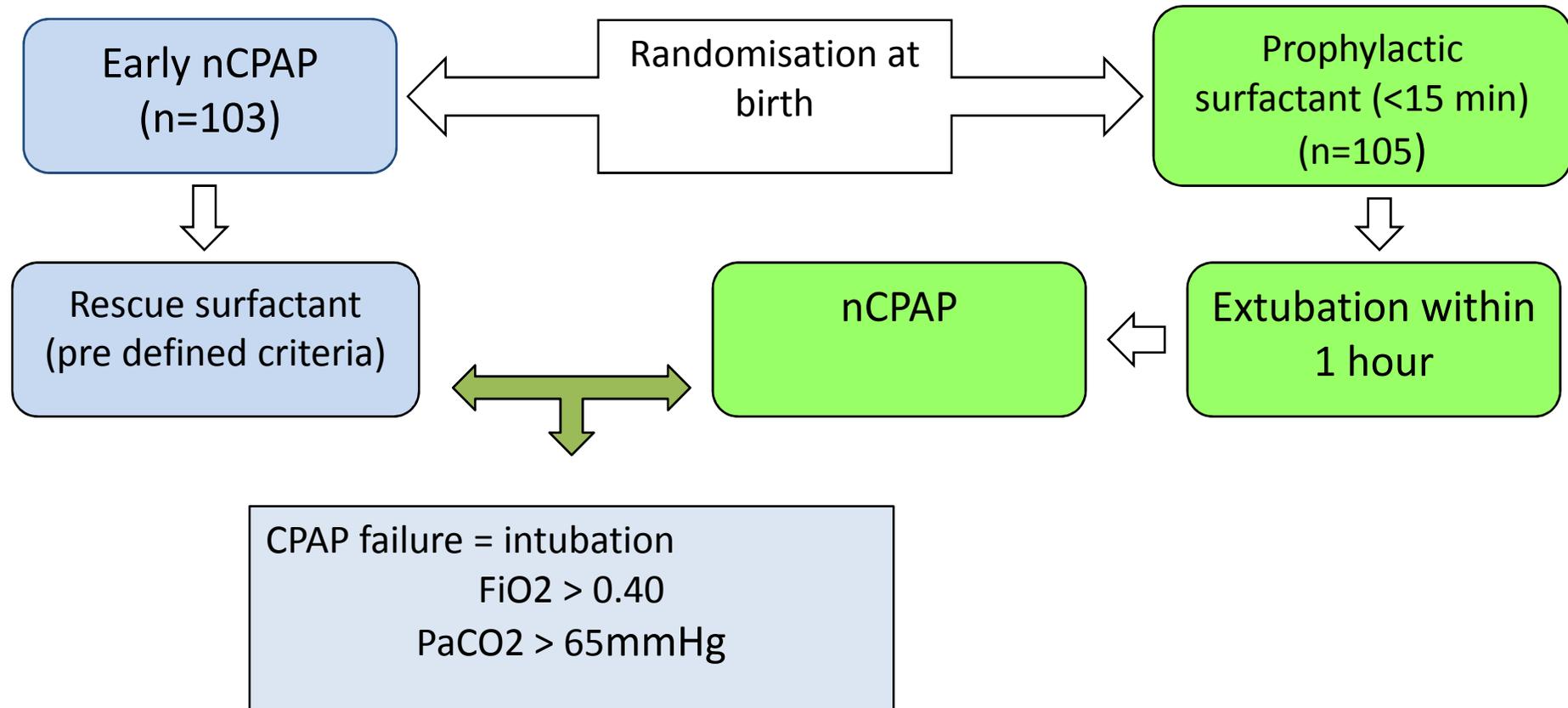


=> Etude **CURPAP**

=> Etude **SUPPORT**
(+ niveau SaO₂)

CURPAP study

(Sandri et al. Pediatrics 2010;125:e1402-9)



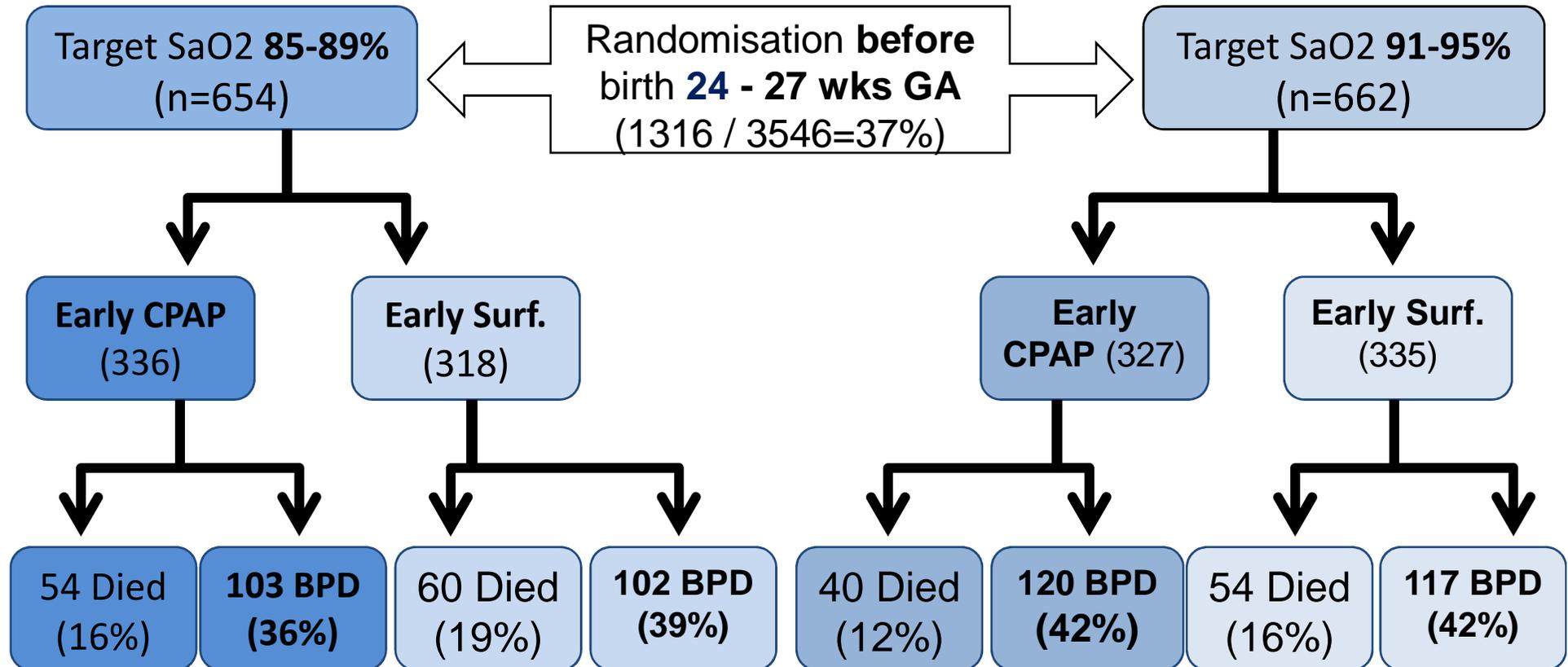
(screened = 441 => 47%)

CURPAP study : Résultats

Parameter	nCPAP	Prophylactic Surfactant
Age Gestationnel (Moyenne en sem.)	27 _± 1	27 _± 1
V.M.C. (médiane en jours)	5.5 [0-112]	5.4 [0-61]
Maturation Anténatale par stéroïdes	98%	96%
Echec CPAP => Ventilation Mécanique	31.4%	33.0%
Pneumothorax	1%	6.7%*
Mortalité	10.7%	8.6%
D.B.P.	22%	23.8%

*50% rescue surfactant
(median =240 min of age)*

SURfactant Positive Pressure & Oxygenation Randomized Trial (SUPPORT) [NEJM 2010;362]



SUPPORT : résultats pour CPAP

Parameter	Early CPAP (n=663)	Early Surfactant (n=653)	p
Maturation Anténatale par stéroïdes	96.8%	95.6%	NS
DBP ou DC à 36 sem APC	47.8%	51.0%	0.30
DC à 36 sem APC	14.2%	17.5%	0.09
DBP (Besoins O2 à 36 sem PCA)	40.2%	44.3%	0.32
Ventilation Mécanique (jours)	24.8±1.0	27.7±1.1	0.03
Pneumothorax	6.8%	7.4%	0.56
Steroïdes postnatals => DBP	7.2%	13.2%	<0.01

SUPPORT : résultats pour SaO2

Paramètre	Cible 85-89%	Cible 91-95%
Age Gestationnel	26 \pm 1	26 \pm 1
Stéroïdes anténat.	96.8%	95.6%
Surfactant	81.3%	84.5%
Rétinopathie / DC	28.3%	32.1%
Rétinopathie	8.6%	17.9%*
DC (at 36 wks)	17.4%	14.2%
DC (avant sortie)	19.9%	16.2%*
DBP (O2 à 36 sem)	37.6%	46.7%*

Synthèse

- La **VS-PEP** peut être recommandée **dès la naissance** pour prématurés (25-28 SA) avec respiration autonome (35-50%)
- Importance de la **maturation anténatale** (> 95%) +++
- Ventilation *rescue* diminuée de moitié avec/sans surfactant
- ***Pas de différence DC ou DBP entre les protocoles***
 - La cible de SaO₂ à retenir => prudence ? (Charlotte Pierron)
 - Le type de générateur de pression utilisé est important (Magali Appel)
 - Peu d'effets secondaire grave mais quid alimentation orale? (Anne Bernier)

O₂ en salle de naissance

- **Prématuré < 32 SA**

- l'hyperoxie est dangereuse; Il ne faut pas utiliser 100% O₂
- Il faut un peu d'O₂ si l'on souhaite obtenir la même évolution de SaO₂ que pour un NNAT normal (Naissance: 60%, à 10 min: 90%)
- **Début : FiO₂ entre 21 et 30% , puis s'adapter à la SaO₂**

ILCOR 2015

Age post natal	1 min	3 min	5 min	10 min
SaO ₂	64 +/- 15%	80 +/- 12%	84 +/- 6 %	92 +/- 3 %

Recommandations ILCOR 2015

- Tout nouveau-né à terme et prématuré n'étant pas totalement autonome malgré une prise en charge initiale correcte doit recevoir une pression positive, après les insufflations précoces. Il est proposé qu'une ventilation spontanée en pression positive (CPAP) à 5 cm H₂O soit préférée pour administrer une pression positive aux nouveau-nés.

J.WYLLIE et al. Resuscitation 95 (2015) 249-263

Quelle est la stratégie optimale ?

CPAP with early rescue surfactant should be considered the optimal management for babies with RDS (Grade A).

*Sweet et al, Neonatology 2013
(European Consensus Guidelines)*



Vers une stratégie moins invasive

InSurE vs CPAP pour réduire la mortalité et/ou maladies pulmonaires chroniques ?

Isayama et al, JAMA Pediatr 2015

Table 1. Summary of Main Characteristics of Included Studies

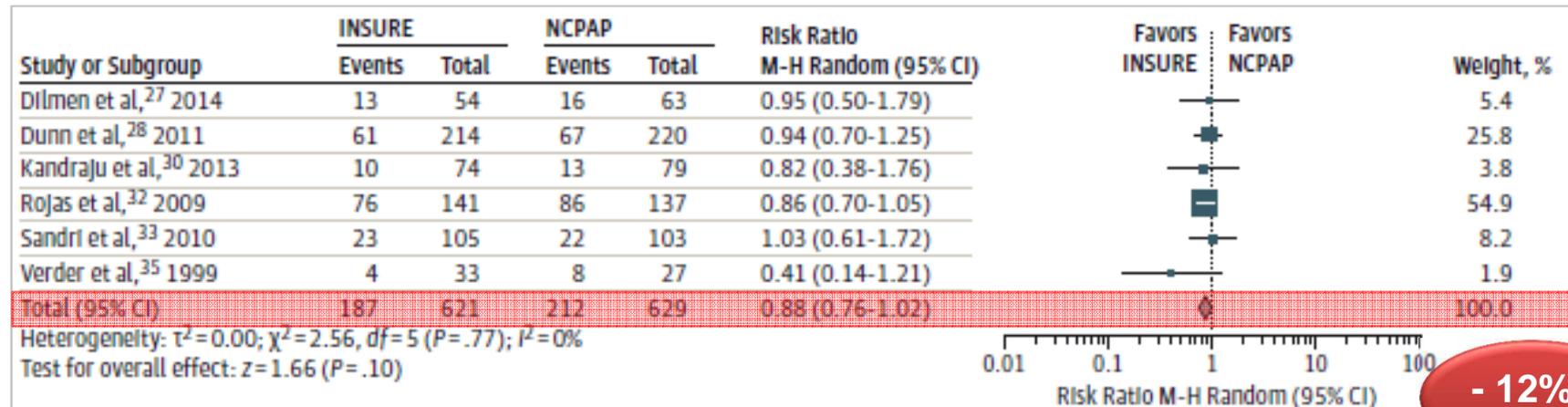
Source	Countries	Study Years	No. of Study Centers	Total No. of Infants	Timing of Enrollment, h	Maternal Antenatal Corticosteroid Use, %	Infants' Gestational Age at Birth, wk	Extubation in <1 Hour in Early INSURE, %	NCPAP Failure ^a		
									NCPAP Alone, %	Backup Measures	Criteria
Dilmen et al, ²⁷ 2014	Turkey	2009-2010	6	159	<1	63-68	25-30 (mean, 28.5)	NA	43.8	INSURE	FiO ₂ >0.4, mean airway pressure >8 cm H ₂ O
Dunn et al, ²⁸ 2011	United States Canada	2003-2009	27	439 ^b	Before birth	99	26-29 (mean, 28.1)	83.3	45.0	Intubation and MV	FiO ₂ >0.4, severe apnea, PCO ₂ >65 mm Hg
Imani et al, ²⁹ 2013	Iran	2008-2010	1	80	<72	67-69	28-34 (mean, 30.7)	NA	15.0 (the rate of MV)	Intubation and MV	a/APO ₂ <0.15, severe apnea, pH <7.2 ^c
Kandraj et al, ³⁰ 2013	India	2008-2011	1	153	<2	94	28-33 (median, 30)	NA	44.3	INSURE	FiO ₂ > 0.5
Reininger et al, ³¹ 2005	United States	1995-2002	1	105	0.5-72	51	29 to 35 (mean, 32.5)	100	69.8	Intubation and MV	FiO ₂ > 0.30, apnea, PaCO ₂ >50 to 55 mm Hg, moderate to severe retractions
Rojas et al, ³² 2009	Colombia	2004-2006	8	279	Before birth	88	27-31 (mean, 29.3)	100	38.7	Intubation and MV	FiO ₂ >0.75, recurrent desaturation, PCO ₂ >65 mm Hg, pH <7.22
Sandri et al, ³³ 2010	Six European countries ^d	2007-2008	24	208	<0.5	97	25-28 (mean, 27.0)	90.5	48.5	INSURE	FiO ₂ >0.4, apnea, PCO ₂ >65 mm Hg, pH <7.2
Verder et al, ³⁴ 1994	Denmark Sweden	1991-1992	11	68	2-72 (median, 12)	50	25-35 (median, 29-30)	94.3	84.8	Intubation and MV	a/APO ₂ <0.15, severe apnea ^d
Verder et al, ³⁵ 1999	Denmark	1995-1997	11	60	2-72 (median, 4.3)	80	25-29 (median, 27-28)	93.9	66.7	INSURE	a/APO ₂ <0.22 ^d

n = 1551

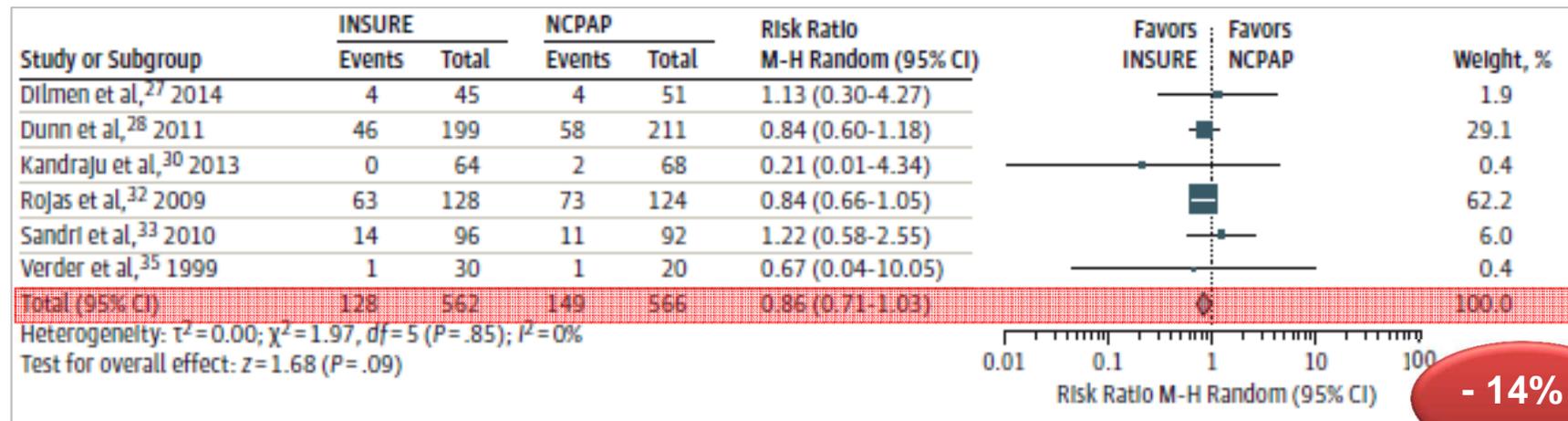
GA 25-35

Pas de supériorité significative mais tendance en faveur d'InSurE pour réduire l'incidence des maladies pulmonaires chroniques et/ou mortalité, ainsi que la mortalité seule

Isayama et al, JAMA Pediatr 2015



- 12%

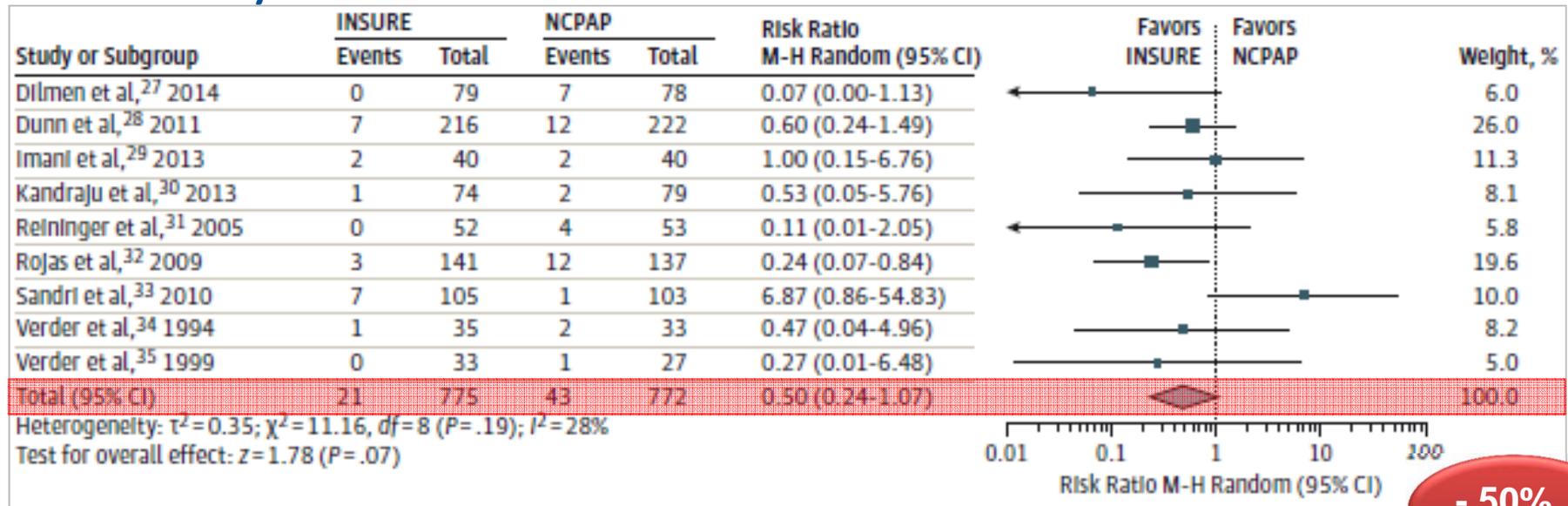


- 14%

Pas de supériorité significative mais tendance en faveur d'InSurE pour réduire l'incidence des pneumothorax ou emphyèmes pulmonaires

Isayama et al, JAMA Pediatr 2015

Air leak syndrome



Air leak syndrome :

- Pneumothorax (Dilmen et al 2014 ; Dunn et al 2011 ; Sandri et al 2010 ; Verder et al, 1994 ; Verder et al, 1999)
- Pneumothorax, pulmonary interstitial emphysema (Rojas et al, 2009)

Les différentes méthodologies utilisées pour les techniques LISA/MIST à l'étranger

MIST : « Minimally Invasive Surfactant Therapy »

LISA : « Less Invasive Surfactant Administration »

LISA aujourd'hui : les trois principales méthodes

Source	Type d'essai	Population	Design
Cologne Method (Allemagne)			
Kribs et al, Pediatr Anesth 2007	Etude de faisabilité	23-27 AG Poids < 1400g	29 LISA vs 34 ET*; FiO2 > 0,4
Kribs et al, Klin Pediatr 2010	Etude prospective	< 31 AG	319 LISA vs 1222 ET*
Göpel et al, Lancet 2011	RCT	26-28 ⁺⁶ AG < 1500g ; < H12	108 LISA vs 122 InSurE
Göpel et al, Acta Paediatr 2015	Etude rétrospective	< 32 AG	1103 LISA vs 1103 ET*
Kribs et al, JAMA Pediatr 2015	RCT	23-26 ⁺⁶ AG	107 LISA vs 104 ET*
Hobart Method (Australie)			
Dargaville et al, 2013	Etude de faisabilité	25-34 AG ; < 24h	38 LISA vs 41 ET* (25-28AG) ; 23 LISA vs 56 ET* (29-34AG)
Dargaville et al, 2014	RCT	25-28 AG	Recruiting 606 patients LISA vs ET*
Take Care Method (Turquie)			
Kanmaz et al, 2013	RCT	< 32 AG ; < 72h	100 LISA vs 100 InSurE

* Endotracheale intubation

LISA aujourd'hui : les autres méthodes

Source	Type d'essai	Population	Design
LISA Method (Autriche)			
Klebermass et al, Neonatology 2013	Non randomisé, cohorte contrôle historique	23-27 ⁺⁶ AG	224 LISA vs 182 ET* ; FiO2 > 0,3;
SONSURE (Espagne)			
Aguar et al, Acta Paediatrica 2014	Etude prospective versus cohorte historique	24-35 ⁺⁶ AG	44 MIST vs 31 InSurE
MIST (Pays Bas)			
Van der Burg et al, J of Pediatric 2016	Etude prospective	28-36 ⁺⁴ AG	16 MIST

L'expérience Française
Marseille Conception

Dr Camille Grosse et Dr Ludivine Templin

L'expérience de Marseille Conception: Méthodologie et Design de l'étude (1/2)



AG 24–26+6, en **SDN**
SpO₂ > 90% à 10 min

- SDN: Pas de sédation
- En Réa: 15 à 20 gamma d'atropine et 1 ou 2 mg/kg de Kétamine

Groupe étudié: Période 2: juillet 2013-juillet 2014

CPAP, Surfactant instillé à l'aide d'une sonde gastrique 5Fr marquée à 7cm en naso-trachéal **si FiO₂>0.3**

PEP 4-5 cm H₂O avec Babylog 8000

Groupe contrôle: Période 1: 2012

CPAP, intubation et instillation de surfactant si nécessaire (prophylaxie/early rescue)

PEP 7-8 cm H₂O avec Infant Flow

Objectif: évaluer la faisabilité, la tolérance et l'efficacité de LISA
Si apnée ou bradycardie: échec de CPAP et intubation

L'expérience de Marseille Conception: Résultats: Devenir respiratoire (2/2)

	Standard	LISA	p
Intubation précoce (%)	15 (45)	4 (11,5)	0.001
2 ^{ème} dose de surfactant, n (%)	14 (35)	13 (25)	0.22
Durée de la VM, jours, méd (IIQ) *	8.5 (3-29)	6 (0-21)	0.35
Aucune VM durant le séjour, n (%)	3 (7,5)	13 (25)	0.028
Pneumothorax, n (%)	0	3 (6)	0.25
Hémorragie Pulmonaire, n (%)	3 (8)	1 (2)	0.31
Corticoïdes, n (%)	8 (20)	8 (15)	0.22
Dysplasie bronchopulmonaire, n (%) *	15 (54)	26 (62)	0.41
Oxygénothérapie au domicile, n (%) *	12 (43)	17 (43)	0.97

L'expérience Française
Rennes

Pr Patrick Pladys et Pr Alain Beuchée

L'expérience de Rennes:
Méthodologie et Design de l'étude (1/2)



AG 24–29+6, en SDN

Sédation : kétamine 0,5 à 1 mg/kg
et Midazolam (25 µg/kg) via VVP

Etude rétrospective de cohorte

Groupe SSV

CPAP, Surfactant si nécessaire instillé à l'aide d'une sonde gastrique 5Fr en naso-trachéal (Age post-natal SSV = 30min (20 à 45 min))

Groupe contrôle

CPAP, intubation et instillation de surfactant si nécessaire

Critère de jugement : survie sans oxygénothérapie ou pression positive à 36SA
Analyse uni-variées et régression logistique

Diapositive 94

SJ2

SIONNIERE Jacques; 15/06/2015

L'expérience de Rennes: Caractéristiques périnatales et résultats

	SSV (n=71)	Non SSV (n= 184)	p
AG	28,6 (27,6 ; 29,4)	28 (26,7 ; 29)	<0,01
Poids de naissance	1120 (922 ; 1280)	1060 (857 ; 1126)	NS
Pré-éclampsie	26 (36,6%)	35 (19%)	<0,01
Corticothérapie	65 (91,5%)	168 (91,3%)	NS
APGAR 1min	7 (5 ; 8,5)	7 (3 ; 8)	0,06
Durée ventilation	0 (0 ; 1,2)	3 (1 ; 12)	<0,001
Intubation H72	10 (14%)	79 (43%)	<0,0001
Durée O2 ou CPAP (h)	36 (16-54)	44 (27-70)	<0,01
DBP à 36SA	17 (24,3%)	69 (40,6%)	<0,01
Infect. nosocomiales	27 (38%)	84 (45,7%)	NS
Jours cathéters	11 (9-18)	15 (10-26)	<0,01
CA traité	17 (24%)	58 (32%)	NS
HIV grade 2-4	3 (4,2%)	30 (16,3%)	<0,05
ROP grade 2-4	12 (19%)	19 (11%)	NS
ECUN	9 (13%)	16 (9%)	NS

Conclusions

Les différentes méthodologies utilisées pour les techniques LISA/MIST à l'étranger

	LISA Vienne ¹ Klebermass-Schrehof	AMV ² Herting Team	Take Care ³ Kanmaz	MIST/Hobart Dargaville ⁴	SONSURE Aguar et Vento
Pays					
Temps d'instillation	2 à 5 minutes	Slow push 1 à 3 minutes	Slow bolus 30 à 60 sec	3-4 boluses 15 à 30 secondes	Slow push 1 à 3 minutes
Pince de Magill	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Dose	200 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100-200 mg/kg	100 mg/kg
Catheter	4-FG Gastric feeding tube	4 à 5-FG Gastric feeding tube	5-FG Gastric feeding tube	16-G Angiocath	4-FG Gastric feeding tube
Sédation	Aucune	Atropine Sedation: optional	Aucune	Sucrose	Atropine

1 Klebermass-Schrehof et al., Neonatology. 2013

2 Göpel et al., Lancet 2011

3 Kanmaz et al., Pediatrics 2013

4 Dargaville et al., Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013

5 Aguar et al., Acta Paediatrica 2014

Les différentes méthodologies utilisées pour les techniques LISA/MIST en France

	Rennes	Marseille Conception	Louis Mourier, Colombes	Amiens	Strasbourg	Port-Royal	Valenciennes
Pays							
Temps d'instillation	Environ 200 Slow Push 1 à 3 min	Environ 100 3-4 boluses 2 à 3 min	Environ 100 Slow Push 1 à 3 min	Environ 15	Environ 15	Environ 15	Environ 15 2 bolus d'1 min
Pince de Magill	Oui	Oui	Oui				Oui
Dose	180 mg/kg	200 mg/kg	200 mg/kg	200 mg/kg	200 mg/kg	200 mg/kg	200 mg/kg 160-180 pour les + grands
Catheter	5-FG Gastric feeding tube	5-FG Gastric feeding tube	6-8 CH Gastric feeding tube				6 CH Gastric feeding tube
Sédation	SDN: Kétamine + midazolam	SDN : non Réa: Atropine/ Kétamine	SDN et Réa: Atropine- Kétamine	SDN : non Réa : Kétamine/ Atropine	Fentanyl		Pas de sédation en Réa

L'impact de LISA sur la VM

	LISA Vienne ¹		AMV ²	NINSAPP	Take Care ³	MIST Dargaville ⁴	
Pays							
AG	23-25 AG	26-27 AG	26-28 AG	23+0 – 26+6	<32AG	25-28AG	29-32AG
AG (Mean)	24.2 ±0.8	26.5 ±0.5	27.6 ±0.8	25.3±1.1	28.0±2	27(26-28)	30(29-31)
PN (g)	665 ±120	884 ±180	975 ±244	711±195	1093±270	880 (770-1030)	1670 (1490-1790)
Besoins en VM à 72h (%)	23 vs 52 (p <0.001)	28 vs 46 (p=0.0008)	38 vs 51	30 vs 45 (p=0.02)	32 vs 68 (p=0.0011)	22 vs 45 (p=0.057)	
Chronic Lung Disease ou Mortalité (%)	40,1 vs 50,5 (p=0.03)	14 vs 15 (NS)	32.7 vs 41.3 (NS)	22 vs 32 (NS)	32 vs 37 (NS)	0 vs 5.4 (NS)	
Mortalité (%)	68,1 vs 42,6 (p=0.0001) <i>Survie</i>	84,8 vs 82,2 (NS) <i>Survie</i>	7 vs 5 (NS)	9.3 vs 11.5 (NS)	16 vs 13 (NS)	2.6 vs 7.3 (NS)	0 vs 1.8 (NS)

1 Klebermass-Schrehof et al., Neonatology. 2013

2 Göpel et al., Lancet 2011

3 Kanmaz et al., Pediatrics 2013

4 Dargaville et al., Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013

5 Aguar et al., Acta Paediatrica 2014

Conclusions

- Corticothérapie anténatale
- Prise en charge séniorisée
- CPAP précoce en salle de naissances
- FiO₂ à 21%
- Surfactant naturel très précoce
- Mode de ventilation le mieux manié
- S'évaluer en permanence, benchmarking

Merci, pour votre attention

