

Mise au point

Assistance respiratoire du grand prématuré. Nouvelles approches

Respiratory support in extremely preterm newborns. New approaches

C. Danan ^{a,*}, C. Bui ^a, C. Delacourt ^b

^a Service de réanimation néonatale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil, France

^b Unité Inserm U492, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, France

Résumé

L'amélioration des soins aux grands prématurés a permis de diminuer la mortalité tout en réduisant la morbidité respiratoire. Cette évolution nous a incité à accepter de traiter des enfants encore plus immatures, nous imposant de mieux contrôler l'agressivité de nos thérapeutiques. L'orientation systématique des menaces d'accouchement prématuré vers les structures les plus adaptées a permis une meilleure prévention de la détresse respiratoire néonatale et l'application plus stricte des stratégies les moins agressives. Ainsi, les corticoïdes anténataux et les surfactants exogènes ont clairement modifié le devenir respiratoire des prématurés les plus fragiles. De nouveaux modes ventilatoires sont maintenant disponibles. Dérivés de la ventilation adulte, ils manquent de spécificité et n'ont pas tous été définitivement validés chez le grand prématuré. Par une mesure directe dans les effluents trachéaux, nous allons rapidement mieux connaître les médiateurs de l'inflammation et du développement pulmonaire impliqués dans la dysplasie bronchopulmonaire. Déjà, certains auteurs ont utilisé ces marqueurs pour comparer les modes ventilatoires. Probablement, le bénéfice viendra de la capacité à restaurer un environnement propice au développement pulmonaire harmonieux. En attendant, notre responsabilité est de valider les stratégies de ventilation les moins agressives depuis les premiers instants de la réanimation en salle de naissance jusqu'au sevrage définitif de tout soutien ventilatoire.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Improvement of care in very immature newborns allows an increase of survival while reducing the respiratory morbidity. We now agree to treat even more immature babies, stressing new questions about the aggressiveness of our therapeutic choices. The transfer of most of the threats of premature delivery to dedicated centers is participating to better observance of the recommendations in preventing the respiratory distress syndrome and strict use of least aggressive ventilatory strategies to reduce the respiratory morbidity. Antenatal corticosteroids and exogenous surfactants have clearly modified the respiratory outcome of the most immature babies. New ventilatory modes are also available. However, they are derived from adult intensive care and are not specific enough; most of them being still not validated in premature babies. By direct measurements of the inflammatory and lung development mediators in tracheal effluents, we are about to improve the knowledge of the factors most directly involved in development of bronchopulmonary dysplasia. Some authors already use these markers to compare ventilatory strategies. Furthermore, benefits will probably come from new capacities to restore a convenient environment to harmonious lung development. In the meantime, our responsibility is to validate the least aggressive ventilatory strategies from the very first moments of the resuscitation in the delivery room until the definitive weaning from any ventilatory support.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Nouveau-né ; Extrême prématuré ; Dysplasie bronchopulmonaire ; Lésions induites par la ventilation mécanique ; Stratégies de protection pulmonaire

Keywords: Newborn; Extreme immaturity; Bronchopulmonary dysplasia; Ventilator-induced lung injury; Lung protective strategy

La prise en charge de nouveau-nés en détresse vitale à l'aide de moyens de réanimation est une discipline qui entre

à peine dans sa maturité. Avec un peu plus de 30 ans d'expérience, elle vient de vivre en grande partie à l'ombre de la réanimation adulte. Pendant cette période, le profil de la population des nouveau-nés s'est largement modifié, les bébés sont plus petits mais les grossesses à risque sont mieux

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicureteil@compuserve.com (C. Danan).

suivies. Actuellement, la majorité des unités de réanimation spécialisées acceptent de prendre en charge des enfants à partir de 24 semaines d'âge gestationnel (sa), soit 5 mois de grossesse, pesant très souvent entre 500 et 1000 g. À ce degré d'immaturation, les contraintes sont tout à fait particulières. Le volume courant est le plus souvent inférieur à 5 ml et les unités fonctionnelles alvéolocapillaires commencent à peine à apparaître. Par ailleurs, tous les mécanismes cellulaires et moléculaires du développement sont en pleine action et seront facilement déséquilibrés par une agression chimique, mécanique ou inflammatoire. Au déficit en surfactant, s'ajoutent un déficit de tonus musculaire, une absence de rigidité de la cage thoracique, une dyskinésie des voies aériennes et une commande respiratoire centrale défaillante. C'est dire l'importance de développer des stratégies de ventilation tout à fait spécifiques au grand prématuré. Dans ce contexte, nous entrons dans une période de remise en question complète où nos attitudes sont encore loin d'être toutes basées sur des preuves.

1. La détresse respiratoire du grand prématuré, un enjeu de santé publique

La maladie des membranes hyalines (MMH) représente un modèle de pathologie pulmonaire associant un déficit quantitatif et qualitatif en surfactant à une immaturité morphologique du poumon. Ce modèle, réduit à cette simplification, réalise un syndrome pulmonaire restrictif de gravité variable en fonction du terme. L'histoire naturelle de cette maladie respiratoire a été positivement modifiée par la corticothérapie maternelle en cas de menace d'accouchement prématuré et par l'instillation de surfactant exogène à la naissance. Les corticoïdes anténataux améliorent la survie des prématurés, réduisent l'incidence et la gravité de la détresse respiratoire néonatale par stimulation de la synthèse du surfactant et diminuent l'incidence des hémorragies cérébrales [1]. Il est tout à fait important de comprendre que les progrès dans la prise en charge des grands prématurés passent autant sinon plus par l'application de ce type de recommandation plutôt que par la recherche d'un mode de ventilation artificielle plus adapté. En ce qui concerne les modalités de traitement par le surfactant, il est pour l'instant établi que les procédures les plus efficaces passent par l'utilisation des surfactants naturels instillés de manière prophylactique aux prématurés les plus à risque de développer des séquelles pulmonaires [2]. La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est la complication pulmonaire chronique de la détresse respiratoire et de sa prise en charge. Avant 28 semaines de gestation, l'incidence élevée de la DBP (15 % à 65 %), définie par le besoin d'oxygénothérapie à 36 semaines [3], est soumise à un effet centre important. L'efficacité de la prévention de cette DBP va permettre de valider les stratégies de prise en charge ventilatoires, mais ces progrès ne seront visibles que s'ils sont associés à la prise en compte de tous les facteurs intervenant dans le développement pulmonaire.

2. Ventilation artificielle du prématuré

À la lumière de travaux récents, la prise en charge des prématurés en détresse vitale s'est considérablement modifiée. En France, un peu plus tardivement qu'ailleurs, une meilleure organisation, région par région, de la périnatalité et une meilleure application des recommandations internationales a permis de faire naître un plus grand nombre de grands prématurés dans les centres de niveau III définis par la présence d'une réanimation néonatale proche d'une maternité à haut risque. De ce fait le taux de corticothérapie anténatale dans les menaces sévères d'accouchement prématuré a été largement augmenté. De plus grandes cohortes de ces grands prématurés sont maintenant prises en charges de bout en bout par une même équipe permettant la validation de stratégies ciblées. Dans ces centres, la remise en question des protocoles est devenue la règle à tous les temps de la prise en charge respiratoire. Dès la salle de naissance, il faudra définir des stratégies de prévention de la DBP impliquant les conditions d'utilisation de la ventilation, de l'oxygène et des surfactants. Durant l'hospitalisation, modes ventilatoires, niveaux de tolérance à l'hypoxie et à l'hypercapnie, délais d'extubation et thérapeutiques adjuvantes sont en cours d'évaluation. Enfin, d'autres perspectives thérapeutiques naîtront vraisemblablement du repérage de facteurs intrinsèques, biologiques ou génétiques, qui associés aux facteurs environnementaux interfèrent avec les processus de développement et de réparation du poumon.

3. En salle de naissance

Les principes énoncés restent souvent difficiles à appliquer. À la naissance, parfois avant toute intubation, la prévention du risque pulmonaire passera par un recrutement alvéolaire adapté, l'instauration d'une capacité résiduelle fonctionnelle optimale, l'utilisation de pressions suffisantes mais limitées en tenant compte de constantes de temps éminemment variables dans le temps. Il faut ensuite décider de l'opportunité d'une intubation trachéale, du mode de ventilation, puis du mode et du délai d'administration du surfactant. Tous ces sujets sont l'objet de controverses et l'absence de conclusions claires dans la littérature, ne permet qu'un consensus minimaliste. Par exemple, la dernière conférence de consensus, récemment publiée, recommande l'utilisation d'oxygène pur et l'emploi de pressions d'insufflations jusqu'à 40 mb [4]. Pourtant, le stress oxydatif face à des défenses anti-oxydantes immatures et la rapidité d'installation des lésions barotraumatiques trachéales et pulmonaires montrées chez l'animal [5–8], suggèrent de proposer des attitudes plus mesurées. Très récemment, un dispositif de ventilation (Neopuff®) [9] est venu remplacer l'insufflateur manuel classique. Du fait d'un débit continu, il permet l'application d'une pression expiratoire positive continue, au-dessus de laquelle on peut imposer des pressions positives intermittentes limitées et mesurées, durant des temps d'insufflation contrôlés. Cet outil est rudimentaire, mais il résout

un bon nombre de difficultés méthodologiques et permet d'initier la ventilation, au masque ou sur tube, de façon réglée. Associé à un mélangeur d'O₂, il permet de valider toute combinaison de ventilation faisant varier la fraction inspirée d'oxygène, la pression expiratoire positive, la pression de crête, le temps inspiratoire et la fréquence.

Le relais par une ventilation sur tube trachéal est quasi constant chez les prématurés les plus à risque, on dira selon les équipes avant 27 ou 28 semaines. Cette intubation permettra au moins l'instillation de surfactant. Dans cette tranche de terme, il y a suffisamment de données pour préférer la prophylaxie, dès les premières minutes de vie, au traitement curatif par les surfactants exogènes [10] et en attendant de nouvelles générations de surfactants artificiels, de préférer les surfactants naturels [11]. Tout n'est pas encore dit et certains auteurs ont des arguments pour préconiser de ne pas intuber quitte à ne pas faire de surfactant [12], à condition d'assurer une bonne capacité résiduelle fonctionnelle. D'autres préconisent d'intuber mais d'assurer un recrutement pulmonaire optimal en ventilant électivement par oscillations [13]. En France, l'intérêt se porte préférentiellement sur un protocole influencé par les Scandinaves, basé sur l'association d'une intubation immédiate, d'une instillation de surfactant naturel prophylactique, d'une extubation précoce et de l'application immédiate d'une CPAP nasale [10]. En conclusion, on peut prédire, sans risque de se tromper, qu'une bonne part des progrès à venir proviendront des études cliniques focalisées sur ce temps très limité du séjour en salle de naissance.

4. En unité de réanimation

Le devenir des enfants prématurés est largement dépendant du niveau d'agressivité des pratiques mises en œuvre au cours de son séjour. En ce qui concerne le devenir respiratoire, la relation semble encore plus évidente et plus simple à mesurer. Bien que les complications respiratoires aiguës, comme le pneumothorax ou l'emphysème sévère, aient eu tendance à disparaître ces dernières années, la seule dépendance à n'importe quel type de soutien ventilatoire reste une cause supplémentaire de morbidité. À pathologies identiques, les résultats d'une unité à l'autre sont parfois si différents que seules les différences de pratiques sont susceptibles de les expliquer [14]. D'un autre côté, le type de recrutement, le savoir faire, l'éthique, les critères d'extubation ou de ré-intubation ou même, la définition de la DBP en fonction du niveau de saturation requis peuvent compliquer la comparaison entre unités. Enfin, les comparaisons entre les différentes pratiques se heurtent souvent à des problèmes méthodologiques, en particulier celle de comparer globalement deux techniques, par exemple la ventilation par oscillations et la ventilation conventionnelle, sans se soucier d'optimiser l'une et l'autre des deux techniques. Dans ce contexte, on a tout de même quelques éléments de réflexion pour comparer les différents modes ventilatoires ou du moins les différentes

options qui vont nous permettre d'optimiser ces modes ventilatoires.

5. Normoxie, normocapnie et espace mort

Lors d'une détresse respiratoire néonatale chez le prématuré plus que dans tout autre modèle de maladie respiratoire, la ventilation artificielle et l'oxygénothérapie seront au centre de l'agression pulmonaire. On s'est fait longtemps une obligation d'assurer des paramètres d'hématose parfaite alors qu'aucune étude, ni chez l'animal, ni chez l'homme, n'avait abouti à ces recommandations. Au contraire, les expérimentations animales nous ont montré l'influence de l'hyperoxie sur la septation alvéolaire [15], sur le renouvellement de la matrice extracellulaire [16] ou sur la synthèse du surfactant [17].

Niveau cible d'oxygénation : En dehors peut-être de la salle de naissance, les risques oculaires et pulmonaires liés à l'hyperoxie sont maintenant rigoureusement contrôlés. Il persiste cependant une controverse sur le niveau admissible d'hypoxie permissive. Une étude, en cours de publication, s'attachait à explorer le devenir d'enfants qui, arrivés à 32 semaines, dépendaient encore d'une oxygénothérapie. Cette étude était multicentrique et la randomisation en double aveugle selon deux cibles de saturation, 91–94 % versus 95–98 % était assurée par la modification occulte des oxymètres de pouls [18]. Cette étude concluait à l'absence de bénéfice de la stricte normoxie, alors que l'incidence de la DBP s'avérait inférieure dans le groupe le plus tolérant.

En ce qui concerne la ventilation mécanique, la relation entre DBP et *volotraumatisme* est là aussi bien établie. Les lésions sont possibles à tous les étages depuis l'induction d'une trachéomalacie [7] jusqu'aux troubles de l'alvéolisation pulmonaire [19].

Niveau cible de capnie : Le risque cérébral lié à l'hypocapnie et le risque pulmonaire lié à l'utilisation de gros volumes courants sont clairement démontrés. Il y aurait donc toutes les raisons de tester une stratégie de protection pulmonaire basée sur la réduction du volume courant quitte à accepter un certain degré d'hypercapnie. On ne manque pas d'arguments théoriques pour adopter une certaine hypercapnie. En réduisant le pH, une hypercapnie modérée pourrait diminuer la perméabilité capillaire pulmonaire. En réduisant la pression moyenne intrathoracique, on améliore le retour veineux systémique et le débit cardiaque. Une hypercapnie modérée induit une augmentation du flux sanguin cérébral et de l'utilisation cérébrale de l'O₂. Ce qui est vrai pour une hypercapnie modérée ne l'est sûrement pas pour une hypercapnie au-dessus de 70 mmHg, ce qui pose le problème du niveau tolérable de l'hypercapnie. Une seule étude suggère qu'il pourrait y avoir un bénéfice à cibler une PaCO₂ entre 45 et 55 mmHg plutôt qu'entre 35 et 45 mmHg [20]. Malheureusement, l'effectif étudié n'est que de 49 prématurés entre 500 g et 1250 g sans aucune différence de devenir respiratoire entre les deux groupes. Une autre étude plus large montre que pour les prématurés les plus petits, entre 500 et

750 g, une hypercapnie supérieure à 52 mmHg protège un peu mieux de la DBP qu'une capnie inférieure à 48 mmHg [21]. Malgré le nombre restreint d'arguments cliniques, de très nombreuses équipes pédiatriques ont déjà adopté l'hypercapnie permissive en routine.

Espace mort : Le modèle de détresse respiratoire à la naissance se heurte à un problème majeur. À côté du collapsus alvéolaire traité par oxygène, ventilation mécanique et surfactant, interfère le problème très particulier de l'espace mort relativement très important chez le grand prématuré. L'espace mort instrumental à lui seul peut égaler ou dépasser le volume courant physiologique pour les plus petits prématurés. L'épuration du CO₂ ne devient alors possible qu'à condition d'augmenter le volume minute. À la naissance, une fois l'enfant stabilisé et le surfactant administré, la priorité devient la réduction du *volotraumatisme* qui, elle-même, passe par la réduction de l'espace mort anatomique et instrumental.

6. La ventilation conventionnelle

L'immense majorité des respirateurs néonataux sont des découpeurs de flux. Du fait de la petite taille du volume courant et des fuites tolérées autour de la sonde d'intubation, les ventilateurs volumétriques ne sont pas adaptés au grand prématuré. Le flux inspiratoire est donc séquentiellement orienté vers l'enfant, sous une pression limitée, durant un temps donné par la fermeture de la valve expiratoire. Durant le temps expiratoire, une pression positive résiduelle permet de lutter contre le dérecrutement alvéolaire. Le système est particulièrement simple, mais il est efficace et devient correct au plan technologique depuis qu'on y associe des capacités de surveillance du débit patient par un anémomètre à fil chaud. Cette évolution n'est disponible que depuis une dizaine d'années et elle a généré tous les modes ventilatoires actuellement disponibles.

6.1. La synchronisation

Selon qu'on assiste une partie des cycles spontanés de l'enfant ou l'ensemble des cycles, on parlera de SIMV pour *Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation* ou AC (*Assist/Control ventilation*) ; en abrégés françaises, VACI ou VAC. Son intérêt théorique est de réduire le travail respiratoire et l'asynchronisme thoraco-abdominal. Son efficacité va dépendre de la rapidité de réponse du *trigger* en débit. Sur le Babylog 8000 DrägerTM et le VIP BirdTM, qui équipent la quasi-totalité du parc français de respirateurs, la vitesse de déclenchement est inférieure à 50 ms et le volume de déclenchement est inférieur à 0,1 ml. Après dix ans d'utilisation, une seule étude confirme que la synchronisation réduit le travail respiratoire [22] mais plusieurs études cliniques ont montré une tendance à une meilleure évolution respiratoire dans ce mode [23], en particulier en termes de durée de ventilation et de stabilité hémodynamique.

6.2. Volume garanti (volume guaranteed, VG)

Alors qu'en ventilation contrôlée, le volume courant est la résultante des réglages des pressions, du temps inspiratoire et du débit du flux dans la ligne inspiratoire, en mode VG, le temps inspiratoire et le débit restent conformes au réglage alors que la pression de crête s'adapte automatiquement à une valeur cible de volume courant. Idéalement, on pourrait considérer que ce mode assure un sevrage automatique du respirateur [24]. Ce mode ventilatoire est intéressant lorsque la compliance respiratoire a des raisons de changer rapidement comme lors des bronchospasmes. Son intérêt est limité quand les fuites glottiques sont importantes.

6.3. Aide respiratoire (pressure support, PSV)

Comme dans la VAC, tous les cycles spontanés sont assistés mais le temps inspiratoire est interrompu lorsque le débit inspiratoire est entre 5 et 20 % du débit inspiratoire maximal. Comme la VAC, il augmente le synchronisme ventilatoire, mais il est inadapté lors des bronchospasmes. En réduisant la phase de plateau inutile au remplissage du poumon, il pourrait réduire le barotraumatisme, mais ce mode ventilatoire n'est pas encore validé cliniquement que ce soit dans la protection pulmonaire ou dans la diminution du travail respiratoire.

6.4. Assistance ventilatoire proportionnelle (proportional assist ventilation, PAV)

C'est le mode ventilatoire le plus élégant et en théorie parfaitement adapté à la problématique de la détresse respiratoire du prématuré. Pour diminuer le travail respiratoire, les forces élastiques et résistives sont compensées automatiquement tout au long du cycle. L'asynchronisme thoraco-abdominal disparaît [25] et pour un même volume courant, les pressions nécessaires sont réduites [26]. Disponible sur le *Stephanie infant ventilator*, la PAV n'a jamais été validée durant la phase aiguë de la détresse respiratoire néonatale. Par contre, comparé en étude croisée sur de courtes périodes, pour des enfants difficiles à sevrer du respirateur, le VG semble plus adapté que tous les autres modes issus de la synchronisation [23,27].

6.5. Lavage de l'espace mort (Continuous Tracheal Gas Insufflation, CTGI)

Avec un rapport entre espace mort et volume courant particulièrement élevé, le prématuré se trouve dans une situation extrêmement défavorable à l'épuration du CO₂. Dans le cadre d'une ventilation conventionnelle, la seule solution est d'augmenter la ventilation minute, donc l'agressivité de la ventilation. Quel que soit le mode ventilatoire présenté et son bénéfice, le problème de l'espace mort reste entier. Une insufflation trachéale continue de 0,5 l/min d'un gaz dépourvu de CO₂ permet de résoudre définitivement ce problème. L'espace mort instrumental, donc le volume de gaz

insufflé au cycle suivant, est ainsi débarrassé de toute trace de CO_2 , améliorant ainsi la capacité d'épuration du CO_2 . Le système est d'autant plus efficace que la PaCO_2 et la PIP sont élevées et que le volume courant et l'espace mort alvéolaire sont bas. Chez des enfants en phase aiguë, le gradient de pression (PIP-PEEP) peut être réduit en moyenne de 30 % [28], la réduction de pression moyenne n'altère pas l'oxygénation [29] et a tendance à préserver le statut hémodynamique [29,30]. Ce système n'est pas encore implanté sur les respirateurs néonataux mais testé au cours d'essais cliniques, il répond tout à fait aux objectifs de limitation du *volotraumatisme* et il est très efficace dans la phase la plus aiguë de la maladie respiratoire.

Pour essayer de résumer, en ventilation conventionnelle chez le grand prématuré, la synchronisation s'est largement imposée, le lavage de l'espace mort est particulièrement adapté à la phase critique alors que la PAV est particulièrement adaptée aux périodes de sevrage difficile.

6.6. Ventilation par oscillations (High Frequency Oscillatory Ventilation, HFOV)

Les échanges gazeux en ventilation à haute fréquence sont régis par des lois différentes de celles de la ventilation conventionnelle. Ce mode garde de nombreux adeptes alors que l'ensemble des études n'a pu montrer la supériorité de l'HFOV sur la ventilation conventionnelle [13,31]. On peut tout de même retenir que tout n'est peut-être pas dit à ce sujet car en théorie cette ventilation permet de court-circuiter le problème très central de l'espace mort chez le grand prématuré tout en assurant un recrutement optimal. Dans les équipes où la règle a été d'assurer un haut volume pulmonaire [32], il semble que n'apparaissent pas les complications neurologiques décrites dès les premières publications. Par contre, seules quelques études sur des séries limitées suggèrent que l'HFOV pourrait réduire le risque de DBP [13] alors que les études multicentriques de grande ampleur ne retrouvent aucune différence d'évolution respiratoire entre HFOV et ventilation conventionnelle [31,32]. Dans tous les cas et quelle que soit la stratégie de recrutement alvéolaire, l'HFOV n'a jamais pu montrer une diminution de la mortalité [32] ou des complications neurologiques. L'HFOV reste donc une alternative, mais ne peut pas justifier du statut de stratégie protectrice pulmonaire.

6.7. Ventilation liquide

L'utilisation de perfluorocarbones durant la ventilation liquide partielle (PLV) a largement été testée sur des modèles animaux de maladie de membranes hyalines du prématuré. Cette ventilation serait possible chez le grand prématuré et permettrait d'améliorer les échanges gazeux en réduisant l'incidence des processus inflammatoires sur le poumon [33,34]. Elle peut se coupler aussi bien à la ventilation conventionnelle qu'à l'HFOV, mais là non plus aucune étude clinique humaine d'envergure n'est venue confirmer son intérêt chez le nouveau-né prématuré.

7. Ventilation non invasive

Au cours des dernières années, la ventilation nasale, sous toutes ses formes, a pris une part croissante dans l'arsenal thérapeutique. Les résultats récents d'une étude scandinave, randomisée associant l'instillation précoce de surfactant à une CPAP nasale [10] a emporté la conviction d'un grand nombre d'équipes d'autant que, dans le même temps, d'autres équipes présentaient le recours à la ventilation trachéale comme déterminant dans la genèse de la DBP [12]. Deux modes ventilatoires sont susceptibles d'être évalués en ventilation nasale. La CPAP nasale (nCPAP) est de loin la plus utilisée avec différents types de prothèses nasales, sondes ou canules ultracourtes et différents générateurs de débit, spécifiques comme l'*Infant Flow Driver* [35] ou non spécifiques comme les respirateurs traditionnels. En théorie seulement, le meilleur outil est celui qui impose la moindre résistance à l'écoulement des fluides et assure la meilleure stabilité à la pression générée dans le pharynx. En réalité, aucune étude clinique n'a définitivement conclu à la supériorité de l'un ou l'autre système si l'on s'attache à comparer les bénéfices en termes de durée de soutien ventilatoire ou de fréquence d'échec d'extubation. En revanche, la ventilation nasale synchronisée (nSIPPV) offre des avantages certains sur la nCPAP quel que soit le système utilisé [36]. La synchronisation est ici assurée par un capteur thoraco-abdominal (Star Sync[®], *abdominal sensor*). La nSIPPV prévient clairement l'échec d'extubation en comparaison avec la nCPAP et réduit la fréquence et la sévérité des apnées.

7.1. Délais d'extubation

Les différents systèmes et modes ventilatoires sont souvent comparés par le critère du délai et du succès du sevrage de ce même support ventilatoire. Les critères d'extubation sont différents d'une équipe à l'autre et aucune étude ne s'attache à chercher le meilleur moment d'une extubation en fonction du terme ou de l'âge du prématuré. Pourtant la question existe réellement puisque une extubation trop précoce expose au risque de dé-recrutement, de pauses respiratoires sévères et au risque de réintubation, alors qu'une extubation trop tardive expose aux risques inflammatoires et ceci d'autant plus que les conditions de ventilation sont agressives. Cette problématique fait actuellement l'objet d'une évaluation chez les prématurés les plus fragiles et montre que l'extension durant 36 h, d'une ventilation très peu agressive réduit la durée totale du soutien ventilatoire [37]. Ce résultat n'est pas une remise en question des approches actuelles et pourrait être la conséquence de l'application trachéale d'une meilleure pression expiratoire positive à une période très sensible du développement pulmonaire [38].

7.2. Les effluents trachéaux, une fenêtre ouverte sur le risque pulmonaire

L'analyse des surnageants d'aspirations trachéales, lorsque l'enfant est intubé, est une méthode non invasive qui

permet deux approches : l'évaluation précoce du niveau de facteurs physiologiques impliqués dans la régulation du développement pulmonaire normal et la mesure de la réponse inflammatoire dans les voies aériennes. Une réponse inflammatoire excessive peut participer à la survenue de troubles du développement du poumon immature et agressé. La préservation d'un développement alvéolaire harmonieux est elle-même sous l'influence d'un certain nombre de déséquilibres biologiques, de déficits hormonaux ou de carences en substrats ou en vitamines. Les facteurs responsables des remaniements de la matrice extracellulaire et plus directement certains facteurs de croissance interfèrent sur les capacités de réparation du poumon. Ainsi, la survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire peut être conditionnée par une agression tissulaire directe liée au processus inflammatoire, une immaturité des phénomènes de réparation ou encore une dysrégulation des mécanismes normaux du développement. Ce dernier point est désormais considéré comme central [12]. Le dosage de certaines cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL8, *TNF α*) est devenu le plus simple moyen d'évaluer la réponse inflammatoire. Plusieurs auteurs s'en sont servis pour promouvoir certains modes respiratoires comme le lavage de l'espace mort [39] ou le volume garanti [40] par rapport à la SIMV. Les propriétés anti-inflammatoires possibles des protéines du surfactant, du monoxyde d'azote et des corticoïdes, selon des protocoles toujours en évaluation, paraissent avoir un effet synergique sur la prévention de la DBP. La supplémentation en vitamine A, en *α 1 proteinase inhibitor*, en superoxyde dismutase ont été proposées. La mise en évidence d'une relation entre *Keratinocyte growth factor* et protection pulmonaire [41] suggère que ce facteur de croissance devrait lui aussi trouver sa place dans les essais thérapeutiques. Ces stratégies ne sont pas toutes validées et leur efficacité dépend du niveau d'agression pulmonaire. Elles ne doivent pas exclure le développement de stratégies de protection pulmonaire.

7.3. L'approche génétique

Notre expérience clinique en néonatalogie indique clairement qu'à âge gestationnel équivalent, dans des conditions de prise en charge initiale similaires, les nouveau-nés ne partagent pas les mêmes risques de développer une DBP, autant d'arguments suggérant qu'une composante génétique pourrait rendre compte d'une susceptibilité particulière à développer ce type d'affection chez certains individus prédisposés. Un autre argument en faveur de cette hypothèse est la description de familles pour lesquelles ont été observés dans la même fratrie plusieurs enfants touchés par une DBP après MMH. Enfin, une association a déjà été démontrée entre polymorphismes du gène de la protéine A du surfactant (SP-A) et susceptibilité à développer une DBP [42]. D'autres facteurs physiologiques du développement ont également été associés à des risques différents d'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire, selon leur concentration dans les voies aériennes : faible activité métalloprotéasique MMP-2 et risque élevé de DBP ou à l'inverse forte concentration de KGF

et faible risque de DBP. Une concentration plasmatique basse de rétinol a également été associée à un risque plus grand de DBP [43]. Ces molécules, ainsi que les nombreux facteurs libérés lors de la réponse inflammatoire et impliqués directement dans la physiopathologie de la DBP (cytokines pro-inflammatoires, protéases et antiprotéases) devraient faire l'objet à court terme d'investigations génétiques au sein de cohortes de grands prématurés.

8. Conclusion

La dysplasie bronchopulmonaire chez les enfants les plus immatures résulte principalement d'un blocage du développement vasculaire et alvéolaire du poumon. Cette altération du développement semble principalement liée à l'interaction entre agressions postnatales, en particulier par le développement d'une réponse inflammatoire et les facteurs physiologiques impliqués dans le développement (facteurs de croissances, système protéases-antiprotéases, prolifération cellulaire). L'exposition prénatale à l'infection, la ventilation artificielle et l'oxygène sont des facteurs environnementaux déclenchants et en tout cas, aggravants. De nouvelles données épidémiologiques suggèrent, que les stratégies alternatives à l'intubation trachéale sont les meilleures façons d'éviter la dysplasie bronchopulmonaire sévère. La lutte contre le dérecrutement et la réduction du volume courant restent les deux objectifs prioritaires. Partant de ce prérequis, la revendication qu'une technique de ventilation est meilleure que d'autres est, pour l'instant, peu convaincante.

Il y a pourtant largement matière à progresser si on met en place les outils de prévention déjà disponibles et les stratégies les plus cohérentes dès la salle de naissance jusqu'au sevrage définitif de tout soutien respiratoire.

Références

- [1] Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
- [2] Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
- [3] Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641–3.
- [4] Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, Nadkarni V, Phillips B, Zideman D, et al. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science, Contributors and Reviewers for the Neonatal Resuscitation Guidelines. *Pediatrics* 2000;106:E29.
- [5] Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42:348–55.
- [6] Wada K, Jobe AH, Ikegami M. Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1054–61.

- [7] Deoras KS, Wolfson MR, Shaffer TH. Structural deformation of the preterm trachea during acute distention and collapse. *J Dev Physiol* 1991;16:1–7.
- [8] Auten RL, Vozzelli M, Clark RH. Volutrauma, What is it and how do we avoid it? *Clin Perinatol* 2001;28:505–15.
- [9] Finer NN, Rich W, Craft A, Henderson C. Comparison of methods of bag and mask ventilation for neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2001;49:299–305.
- [10] Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999;103:E24.
- [11] Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2.
- [12] Jobe AH, Ikegami M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:124–9.
- [13] Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3.
- [14] Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996–1997. *Pediatrics* 2000;106:1070–9.
- [15] Veness-Meehan KA, Bottone FG, Stiles AD. Effects of retinoic acid on airspace development and lung collagen in hyperoxia-exposed newborn rats. *Pediatr Res* 2000;48:434–44.
- [16] Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev* 2000;14:23–2133.
- [17] D'Angio CT, Finkelstein JN, Lomonaco MB, Paxhia A, Wright SA, Baggs RB, et al. Changes in surfactant protein gene expression in a neonatal rabbit model of hyperoxia-induced fibrosis. *Am J Physiol* 1997;272:L720–30.
- [18] Askie L, Henderson-Smart D, Irwing L, Simpson J. The effect of differing oxygen saturation targeting ranges on long term growth and development of extremely preterm, oxygen dependent infants: The BOOST trial [abstract]. *Pediatric Research* 2002(suppl 51):378A.
- [19] Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001;79:205–9.
- [20] Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:1082–8.
- [21] Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2002;141:370–4.
- [22] Jarreau PH, Moriette G, Mussat P, Mariette C, Mohanna A, Harf A, et al. Patient-triggered ventilation decreases the work of breathing in neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1176–781.
- [23] Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1.
- [24] Herrera CM, Gerhardt T, Claire N, Everett R, Musante G, Thomas C, et al. Effects of volume-guaranteed synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants recovering from respiratory failure. *Pediatrics* 2002;110:529–33.
- [25] Musante G, Schulze A, Gerhardt T, Everett R, Claire N, Schaller P, et al. Proportional assist ventilation decreases thoracoabdominal asynchrony and chest wall distortion in preterm infants. *Pediatr Res* 2001;49:175–80.
- [26] Schulze A, Gerhardt T, Musante G, Schaller P, Claire N, Everett R, et al. Proportional assist ventilation in low birth weight infants with acute respiratory disease: A comparison to assist/control and conventional mechanical ventilation. *J Pediatr* 1999;135:339–44.
- [27] Chan V, Greenough A. Comparison of weaning by patient triggered ventilation or synchronous intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *Acta Paediatr* 1994;83:335–7.
- [28] Dassieu G, Brochard L, Agudze E, Patkai J, Janaud JC, Danan C. Continuous tracheal gas insufflation enables a volume reduction strategy in hyaline membrane disease: technical aspects and clinical results. *Intensive Care Med* 1998;24:1076–82.
- [29] Dassieu G, Brochard L, Benani M, Avenel S, Danan C. Continuous tracheal gas insufflation in preterm infants with hyaline membrane disease, A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:826–31.
- [30] Patkai J, Danan C, Benali H, Bui C, Dassieu G. A strategy of early reduction of ventilatory pressures improves hemodynamic status in babies of less than 28 weeks of gestational age: A retrospective case-control study [abstract]. *Pediatric Research* 2002;suppl 51:349A.
- [31] Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001;107:363–72.
- [32] Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002;347:633–42.
- [33] Sukumar M, Bommaraju M, Fisher JE, Morin 3rd FC, Papo MC, Fuhrman BP, et al. High-frequency partial liquid ventilation in respiratory distress syndrome: hemodynamics and gas exchange. *J Appl Physiol* 1998;84:27–334.
- [34] Wolfson MR, Kechner NE, Roache RF, DeChadarevian JP, Friss HE, Rubenstein SD, et al. Perfluorochemical rescue after surfactant treatment: effect of perflubron dose and ventilatory frequency. *J Appl Physiol* 1998;84:624–40.
- [35] Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G. Effect on lung function of continuous positive airway pressure administered either by infant flow driver or a single nasal prong. *Eur J Pediatr* 2000;159:289–92.
- [36] Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. *Pediatrics* 2001;108:13–7.
- [37] Danan C, Benani M, Cortey A, Bui C, Dassieu G. Randomized study of two weaning times in preterm babies less than 28 weeks of gestational age [abstract]. *Pediatric Research* 2002(suppl 51):349A.
- [38] Zhang S, Garbutt V, McBride JT. Strain-induced growth of the immature lung. *J Appl Physiol* 1996;81:1471–6.
- [39] Oliver R, Rozycki H, Greenspan J, Wolfson M, Shaffer T. Tracheal Gas Insufflation (TGI) as a lung protective strategy: Physiologic, histologic and biochemical markers [abstract]. *Pediatric Research* 2001(suppl 49):272A.
- [40] Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002;52:387–92.
- [41] Danan C, Franco ML, Jarreau PH, Dassieu G, Chailley-Heu B, Bourbon J, et al. High concentrations of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1384–7.
- [42] Haataja R, Ramet M, Marttila R, Hallman M. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:2751–60.
- [43] Shenai JP, Mellen BG, Chytil F. Vitamin A status and postnatal dexamethasone treatment in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2000;106:547–53.