

## UTILISATION DU PORACTANT ALPHA (CUROSURF) EN NEONATOLOGIE

### Présentation



#### CUROSURF 120 mg/1.5 mL (80 mg/mL)

- 1 fiole contient 120 mg de poractant alpha (phospholipides extraits de poumon de porc)
- Suspension stérile blanche pour instillation endotrachéale prête à l'emploi
- Prix : env. 1050 Frs (code article : 107719)
- Conserver au réfrigérateur (+2 à +8°C) et à l'abri de la lumière

### Pratiques en Néonatalogie aux HUG

INDICATIONS POSOLOGIE RISQUES	PREPARATION	MODE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
<p>Syndrome de détresse respiratoire chez les enfants prématurés (traitement)</p> <p><b>Dose : cibler 200 mg/kg (dose initiale) puis 100 mg/kg au minimum (total 3 doses)</b></p> <p><b>Attention : Tenir compte de la taille de la fiole pour déterminer la dose initiale et les deux doses suivantes (éviter le gaspillage de flacons)</b></p>	<p>Suspension prête à l'emploi</p> <p>Réchauffer dans la main ou dans l'incubateur avant utilisation (env. 8 min)</p> <p>Ne pas agiter, ne pas filtrer</p>	<p>Instillation endotrachéale en <b>fraction de 0.5 mL (40 mg)*</b></p>	<p>L'emballage mis à température ambiante à <u>l'abri de la lumière</u> (25°C) peut être remis <b>1 fois</b> au frigo dans les 72h au plus tard en cas de non utilisation (date d'expiration reste valable).</p> <p>Indiquer sur l'emballage lorsque le produit a été mis à température ambiante (ex. auto-collant de couleur, inscription)</p>

\*Pour plus d'informations sur le mode d'administration, consulter la technique de soins

➔ Risques : Bradycardie et pneumothorax, hémorragie pulmonaire, hypotension artérielle

### Données de la littérature

#### 1. Indications:

**Indication officielle** : déficit en surfactant pulmonaire lors d'immaturation pulmonaire (traitement)<sup>1-4</sup>

**Autres** : pathologies provoquant une **inactivation du surfactant** : aspiration méconiale, septicémie et pneumonie néonatale, hernie diaphragmatique congénitale et hypoplasie pulmonaire, bronchiolite, hémorragie pulmonaire, dysplasie broncho-pulmonaire.<sup>5-6</sup>

## **2. Etudes cliniques et propriétés pharmacologiques<sup>1,7:</sup>**

Le surfactant pulmonaire est un surfactant physiologique sécrété continuellement dans la lumière alvéolaire par les pneumocytes de type 2 du poumon mais il est éliminé en permanence ce qui implique un renouvellement constant. Il est composé de protéines (10%) et principalement de lipides (90%).

La fonction principale du surfactant est de diminuer la tension de surface au niveau des alvéoles et des bronchioles terminales afin de favoriser l'expansion pulmonaire à l'inspiration et de prévenir le collapsus alvéolaire de fin d'expiration en augmentant ainsi la capacité résiduelle fonctionnelle. Cette action est liée aux lipides, en particulier à la dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC). Les protéines SP-A, SP-B et SP-C jouent un rôle important dans l'étalement des phospholipides, leur organisation en monocouche, la régulation de la sécrétion et du recyclage. En plus de ces fonctions biophysiques de stabilisation alvéolaire, le surfactant joue un rôle dans l'homéostasie hydrique et protéique pulmonaire et assure une fonction de défense importante au niveau pulmonaire. Ce rôle est dévolu aux protéines SP-A et SP-D.<sup>28</sup>

La synthèse et l'accumulation du surfactant se produisent de façon parallèle au développement pulmonaire foetal, dans l'espèce humaine, au 20<sup>e</sup> trimestre de gestation. La croissance et la maturation pulmonaire sont régulées par des facteurs hormonaux et mécaniques (mouvements respiratoires). La stimulation de la synthèse du surfactant chez le fœtus et la maturation pulmonaire peuvent être induites par l'administration à la mère de corticoïdes (corticoïdes fluorés, dexaméthasone).<sup>28</sup>

Les surfactants exogènes remplacent le surfactant pulmonaire endogène en cas de déficience. Leurs propriétés tensioactives favorisent une distribution uniforme dans les poumons et une répartition à l'interface air-liquide des alvéoles.

Leur rôle principal est de réduire la tension superficielle air/liquide créée par la fine couche de liquide se trouvant à la surface des alvéoles pulmonaires ce qui facilite l'expansion des alvéoles à l'inspiration et les maintient ouvertes pendant l'expiration assurant ainsi un échange gazeux adéquat pendant le cycle de la respiration. Ils jouent en outre un rôle dans la perméabilité alvéolaire (effet anti-œdémateux) et dans les mécanismes de défenses contre les micro-organismes.

### **Moment du traitement :**

De grandes méta-analyses ont démontré que l'administration prophylactique ou thérapeutique de surfactant chez des nouveau-nés prématurés, à risque ou atteints de syndrome de détresse respiratoire, réduisait le risque de pneumothorax et de décès.<sup>8-10</sup> Cependant, elles étaient basées sur des études qui ont été conduites durant une période où l'utilisation des corticostéroïdes anténataux et de la CPAP était rare.

Dès 2010, de nouvelles études ont été menées, reflétant l'impact du surfactant dans les pratiques actuelles. Elles comparaient l'intubation avec administration de surfactant via la sonde trachéale, directement après la naissance, à une stabilisation par CPAP à la naissance et une administration de surfactant uniquement aux nouveau-nés présentant une détresse respiratoire nécessitant l'intubation. Les auteurs d'une revue systématique rassemblant ces études ont conclu qu'une utilisation sélective du surfactant réduisait la mortalité néonatale et les risques de bronchodysplasie pulmonaire, en comparaison à une utilisation prophylactique.<sup>11</sup>

### **Méthode d'administration :**

Parallèlement, d'autres méthodes d'administration du surfactant ont été proposées. D'abord la technique INSURE (INtubate – SURfactant – Extubate to CPAP) permettait de limiter les effets secondaires liés à la ventilation « invasive » par tube endotrachéal. Cette méthode réduit le besoin de ventilation mécanique sans avoir d'impact démontré sur l'outcome combiné « risque de décès ou dysplasie broncho-pulmonaire » ou sur le risque de pneumothorax en comparaison à la CPAP seule selon une récente méta-analyse.<sup>12</sup>

D'autres méthodes visent à éviter complètement la ventilation mécanique par tube endotrachéal en administrant du surfactant, sans interruption de la CPAP, via un cathéter fin, un masque laryngé ou par des nébuliseurs.<sup>10</sup> Alors que la nébulisation et l'instillation guidée par masque laryngé sont encore à un stade de recherche peu avancé, l'instillation endotrachéale de surfactant via des

cathéter fins flexibles, nommée « Minimal Invasive Surfactant Therapy» (MIST) ou « Less Invasive Surfactant Administration » (LISA) a déjà fait l'objet de plusieurs essais randomisés contrôlés. Elle était notamment comparée à une approche avec CPAP uniquement ou à la méthode INSURE. La méthode LISA permettait de réduire le recours à une ventilation mécanique vs CPAP seule et permettait une augmentation de l'outcome combiné « survie sans complications majeures » versus l'INSURE<sup>13,14,15,16</sup>.

Cependant, l'administration de surfactant par la méthode LISA reste une procédure complexe assimilable à une intubation du fait qu'elle expose à l'utilisation d'un laryngoscope. Ainsi, l'antalgie et la sédation devraient être considérées en prémédication. Il n'existe pas à notre connaissance de recommandations ou de protocoles validés pour l'antalgie dans le cadre de la méthode LISA. L'utilisation des antalgiques et sédatifs, étant des dépresseurs du système respiratoire, est d'autant plus complexe chez ces nouveau-nés qui sont en respiration spontanée. Dans une étude récente, une antalgie par propofol (1mg/kg) permettait d'améliorer le confort pendant la procédure (score COMFORT Neo), mais augmentait les épisodes de désaturation et le recours à une ventilation non-invasive transitoire.<sup>29</sup> La méthode LISA, déjà très utilisée en Allemagne et en Europe, semble donc être une bonne méthode d'administration du surfactant, même si certaines modalités d'administration ne sont pas encore bien définies.

Des recommandations européennes mises à jour en 2017 par un panel d'experts en fonction du niveau d'évidence des données de la littérature préconisaient les recommandations de grade A et B suivantes (niveaux de recommandation maximaux)<sup>10</sup>:

- Les nouveau-nés présentant un syndrome de détresse respiratoire devraient recevoir du surfactant naturel (Curosurf) (A1);
- Dans certains cas (p. ex. le très grand prématuré dont la mère n'a pas reçu de corticostéroïdes anténataux ou ceux qui nécessitent une intubation à la naissance), le surfactant devrait être administré en salle d'accouchement (B1).
- Les nouveau-nés présentant un syndrome de détresse respiratoire devraient recevoir du surfactant rapidement dans l'évolution de la maladie. Par exemple, traiter les nouveau-nés  $\leq 26$  SA nécessitant  $>0.30$  FiO<sub>2</sub> et les nouveau-nés  $>26$  SA nécessitant  $>0.40$  FiO<sub>2</sub> (B2).
- Le poractant alpha (Curosurf) à une dose de 200 mg/kg doit être privilégié par rapport à une dose de 100 mg/kg de poractant alpha ou à du beractant pour le traitement du syndrome de détresse respiratoire (A1).
- Considérer la technique INSURE pour l'administration de surfactant pour les enfants ne répondant pas la CPAP (A2)
- Les techniques LISA ou MIST peuvent être utilisées en alternatives à la méthode INSURE chez les enfants en respiration spontanée (B2)
- Une 2<sup>e</sup> et parfois une 3<sup>e</sup> dose de surfactant doivent être administrées en cas d'évidence de détresse persistante (besoins persistant en O<sub>2</sub> ou ventilation mécanique) (A1)

### Utilisations hors SDR :

L'instillation d'un bolus de surfactant lors d'**aspiration méconiale** chez des nouveau-nés à terme ou des prématurés tardifs pourrait réduire le nombre d'enfants devant être traités par ECMO et la durée d'hospitalisation.<sup>17</sup> Ce traitement n'est pas recommandé en routine. Pour ce même syndrome, le surfactant est parfois utilisé dilué pour réaliser des lavages bronchoalvéolaires successifs pour éliminer le méconium, les neutrophiles et les protéines présents dans les alvéoles et apporter du surfactant. Ce traitement est prometteur selon les quelques essais randomisés contre placebo mais les preuves de son efficacité et de son innocuité restent insuffisantes à ce jour<sup>13</sup>.

Il a été estimé que le surfactant pouvait jouer un rôle dans le traitement de diverses pathologies (détresse respiratoire transitoire, hernie diaphragmatique congénitale, hémorragie alvéolaire, pneumopathies infectieuses, pneumopathie d'inhalation, pneumonie biliaire). Cependant, il n'existe pas de preuve suffisante pour recommander ou non l'usage du surfactant en routine dans ces indications (à l'exception de l'hernie diaphragmatique congénitale dans laquelle le surfactant ne devrait pas être administrée)<sup>13</sup>.

### Types de surfactants exogènes :

On distingue principalement les **dérivés naturels** (poractant Curosurf (disponible en CH), beractant Survanta (retiré du marché en CH et en France), calfactant Infasurf (disponible aux USA), les **dérivés synthétiques sans protéines** (colfosceril Exosurf (retiré du marché) pumactant Adsurf et **dérivés synthétiques avec peptides** KL4 ou lucinactant Surfaxin (disponible aux USA)).<sup>18</sup>

Le poractant est d'origine porcine, le beractant et le calfactant d'origine bovine.

Les dérivés **naturels protéiques** ont été les premiers sur le marché. Le développement de dérivés synthétiques avait pour but de diminuer les risques de type immunogènes ou de transmission d'agents infectieux (prions) par rapport aux dérivés naturels de type protéique. Toutefois, les dérivés naturels de type protéique se sont révélés plus efficaces sur la réduction des pneumothorax (pulmonary air leak) et sur la mortalité toute cause confondue.<sup>19</sup> L'efficacité plus marquée des dérivés naturels a été associée à leur teneur en dérivés protéiques hydrophobes. Les dérivés synthétiques non protéiques comme le colfosceril ne sont ainsi plus disponibles sur le marché.<sup>17</sup>

Le **KL4 ou lucinactant** (Surfaxin) est un dérivé synthétique protéique de nouvelle génération. Le fait qu'il soit de type protéique augmenterait son efficacité par rapport aux anciens dérivés synthétiques comme le colfosceril, et limiterait les risques infectieux et de réactions inflammatoires. Toutefois, malgré un potentiel intéressant, le fabricant a retiré sa demande de mise sur le marché du produit à l'EMA en 2006 en raison de problèmes de fabrication (stabilité) et de motifs cliniques (effets bénéfiques pas suffisamment démontrés en regard des risques identifiés).<sup>18,20,21</sup> Le lucinactant a toutefois été approuvé par la FDA et enregistré sur le marché américain depuis mars 2012.<sup>22</sup> Les données actuelles suggèrent que le lucinactant est aussi efficace que le poractant et pourrait même lui être supérieur grâce à un volume administré moindre et de meilleures propriétés anti-inflammatoires. De plus amples études sont nécessaires pour confirmer ces points.<sup>13,23-24</sup> Le CHF 5633, un autre surfactant synthétique de nouvelle génération, est en cours de développement (études cliniques de phases 2 chez l'animal) par le même fabricant que Curosurf.<sup>26</sup>

Comme noté plus haut, les recommandations européennes privilégient à l'heure actuelle le poractant alpha par rapport à tous les autres surfactants.

### **3. Effets indésirables du Curosurf** <sup>1, 25, 26:</sup>

- Hémorragie pulmonaire (2 à 4% des nouveaux-nés traités, risque augmenté en cas de persistance du canal artériel), hémorragie intracrânienne
- Bradycardie, hypotension
- Dysplasie, emphysème, pneumothorax
- Risque d'infection nosocomiale
- Persistance du canal artériel
- Possibilité d'obstruction du tube endotrachéal
- Possibilité de risque d'allergie, en raison de l'origine animale du Curosurf

L'hémorragie pulmonaire sous surfactant est possiblement due à la survenue d'un œdème pulmonaire hémorragique causé par la chute rapide de la résistance vasculaire pulmonaire et l'augmentation consécutive du débit sanguin pulmonaire.

#### *Monitoring recommandé :*

Consulter la technique de soins et le guideline médical sur WIKI:

- TECHNIQUE D'ASSISTANCE POUR DES ACTES MEDICAUX - *Utilisation du Poractant Alpha (Curosurf) en période néonatale* (<http://wiki.hcuge.ch/pages/viewpage.action?pageId=28082840&preview=%2F28082840%2F99448375%2FAdministration+de+curosurf.pdf> )
- PATIENT INTUBE SOUS HFOV – RECRUTEMENT PULMONAIRE ([http://wiki.hcuge.ch/download/attachments/22611789/ELR\\_Protocol\\_v2.pdf?version=1&modificationDate=1355824158000&api=v2](http://wiki.hcuge.ch/download/attachments/22611789/ELR_Protocol_v2.pdf?version=1&modificationDate=1355824158000&api=v2))

#### **4. Mode d'emploi du Curosurf :**

Observer la suspension avant utilisation. Si la suspension a sédimenté dans la fiole, retourner doucement le flacon, sans agiter, pour homogénéiser la suspension.

Afin d'éviter un gaspillage inutile de Curosurf, la pratique en Néonatalogie aux HUG tient compte de la taille du flacon et utilise toujours un flacon dans son intégralité.

Il est recommandé dans la mesure du possible de suivre le schéma suivant<sup>6</sup> :

Poids de l'enfant	Dose prévue Cibler 200 mg/kg (dose initiale) puis 100 mg/kg au minimum (total 3 doses)  <b>Attention :</b> <b>Tenir compte de la taille de la fiole pour déterminer la dose initiale et les deux doses suivantes (éviter le gaspillage de flacons)</b>  Nbre de flacons à utiliser (1 flacon = 120 mg)
≤ 1200 g	1
>1200 g	2

#### **REFERENCES :**

1. Swissmedicinfos version on-line <http://www.swissmedicinfo.ch/> / 2. E-Vidal (Curosurf, Survanta) / 3. BNF for children 2015-2016 / 4. Poractant alpha (Curosurf) : Product monograph. Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy, 2002 / 5. Neonatal Formulary 7, 2015, BMJ Group et Web Commentary, Consulté le 02.07.18 (Pulmonary surfactants [http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/PULMONARY-SURFACTANTS-\(commentary\).pdf](http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/PULMONARY-SURFACTANTS-(commentary).pdf) ) / 6. NW Newborn Drug Protocol-Poractant Pharmacology, Dose and Administration, 2010, [www.adhb.govt.nz/newborn/DrugProtocols/PoractantPharmacology.htm](http://www.adhb.govt.nz/newborn/DrugProtocols/PoractantPharmacology.htm) / 7. Wikipédia : [http://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary\\_surfactant](http://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary_surfactant) / 8. Seger N et al. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836. / 9. Soll R et al. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 4. Art. No.: CD000511. / 10. Sweet D et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2016 update. Neonatology 2017;111:107–125 / 11. Rojas-Reyes MX et al. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD000510 / 12. Isayama T, Iwami H, McDonald S et al. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;316: 611–624/ 13. De Luca D, Jarreau P-H, Pladys P et al. Le surfactant dans tous ses états. In Association de néonatalogie de Port-Royal (Ed.), Progrès en néonatalogie 2017 (37th ed., pp. 123–187). Paris: Publiez-vous. / 14. Göpel W, Kribs A, Ziegler A et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): An open-label, randomised, controlled trial. The Lancet 2011; 378:1627–1634 / 15. Kribs A, Roll C, Göpel W et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: A randomized clinical trial. JAMA Pediatrics 2015; 169:723–730 / 16. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Pediatrics 2016;175: 1933–1942 / 17. El Shahed AI et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD002054 / 18. Mazela J et al. Evolution of pulmonary surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome and paediatric lung diseases. Acta Paediatrica 2006;95:1036-48 / 19. Soll RF et al. Natural surfactant extract vs synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of systematic reviews 2001, Issue 2 / 20. Questions et réponses relatives au retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Surfaxin. EMEA 29.06.2006. Consulté le 02.07.18 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2010/01/WC500069609.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500069609.pdf) / 21. Press Release EMEA 08.06.2006. Consulté le 02.07.18 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000625/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000077.jsp&mid=WC0b01ac058001d128](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000625/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000077.jsp&mid=WC0b01ac058001d128) / 22. Rxlist base de données. Consulté le 02.07.18 <http://www.rxlist.com/script/main/art.asp?articlekey=155649> / 23. Garner SS, Cox TH. Lucinactant: New and Approved, But Is It an Improvement? J Pediatr Pharmacol Ther 2012; 17: 206–210 / 24. Pfister RH et al. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art.No.: CD00606 / 25. Neofax 2010, Thomson Reuters / 26. Taketomo CK (eds). Pediatric and neonatal dosage handbook. 22e Ed, 2015 / 27. Rey-Santano C 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;52:929-938 / 28. Lacroze V et al. La Lettre du Pneumologue 2009 ;12 :64-68 / 29. Dekker J et al. Sedation during minimal invasive surfactant therapy:a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2018; doi:10.1136/archdischild-2018-315015.