

Avancées thérapeutiques dans la prise en charge des détresses respiratoires du nouveau-né

Thierry
Lacaze-Masmonteil
Bernard Thébaud

Les progrès de la réanimation respiratoire en néonatalogie rendent compte de la diminution importante et régulière de la mortalité périnatale des enfants prématurés observée ces 15 dernières années. Deux traitements complémentaires ont fait leur preuve. La corticothérapie anténatale accélère la maturation pulmonaire et réduit la fréquence de survenue du syndrome de détresse respiratoire. L'utilisation des surfactants exogènes, immédiatement après la naissance, diminue la fréquence des complications barotraumatiques et augmente le taux de survivants sans séquelle respiratoire. Chez le nouveau-né à terme, la nécessité d'un recours aux méthodes d'oxygénation extracorporelle a considérablement diminué grâce au développement de la ventilation à haute fréquence et à l'introduction du monoxyde d'azote inhalé. Le bénéfice de ces deux dernières stratégies chez le prématuré est encore en cours d'évaluation.

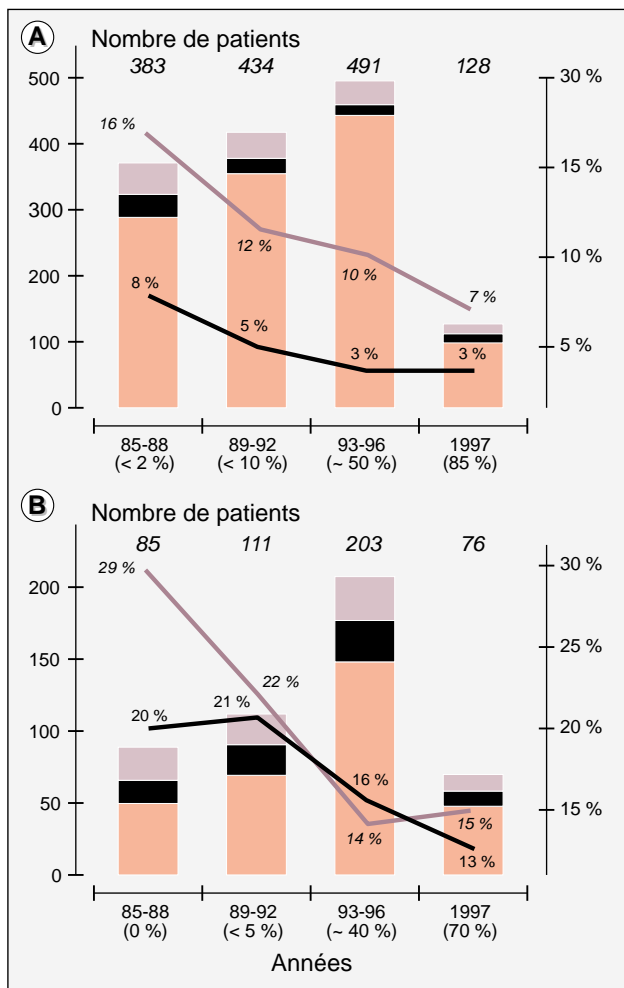
Du fait des progrès accomplis dans plusieurs disciplines – physiologie et génétique moléculaire du développement fœtal et néonatal, chirurgie expérimentale du fœtus, pharmacologie et imagerie fœtales et néonatales – et les avancées des biotechnologies – respirateur, incubateur, cathétérisme, monitoring –, le paysage de la néonatalogie s'est transformé au cours des quinze dernières années. C'est sûrement en réanimation respiratoire que les conséquences de ces avancées sont les plus spectaculaires, pour preuve : l'amélioration considérable du pronostic vital de la grande prématurité avec pour corollaire un recul des limites de viabilité (*figures 1A, 1B*), la diminution très significa-

tive de la fréquence des complications respiratoires précoces (pneumothorax, emphysème interstitiel, hypoxémie réfractaire), la diminution constante au fil des ans du nombre de nouveau-nés nécessitant une oxygénation extracorporelle.

Ces résultats ne sont pas que le fruit des progrès des connaissances et des techniques : ils traduisent le souci d'une prise en charge obstétrico-pédiatrique coordonnée des pathologies d'adaptation à la vie extra-utérine, dans laquelle la prévention et l'organisation des soins ont une place essentielle. Ces aspects n'ont pas échappé au législateur : faire bénéficier tous les nouveau-nés de ces progrès est l'objectif du plan gouvernemental de périnatalité 1995-2000 et de la régionalisation des soins, développée autour de centres périnatals organisés

ADRESSES

T. Lacaze-Masmonteil : *professeur des universités, praticien hospitalier*; B. Thébaud : *chef de clinique-assistant*. Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales, Hôpital Antoine-Béclère (AP-HP), 157, rue de la porte de Trivaux, 92140 Clamart, France.



Figures 1. **Mortalité calculée par période de 4 ans (1985-1988 : ère présurfactant, 1989-1992 : introduction des surfactants exogènes, 1993-1996 : surfactants exogènes en routine) et pour l'année 1997.** Le dénominateur (en haut, en italique) est le nombre d'enfants admis vivants dans l'unité de Réanimation durant la période considérée. Les histogrammes représentent les enfants survivants (rose), les enfants décédés de cause neurologique (hémorragie intraventriculaire avec atteinte parenchymateuse et leucomalacie cavitaire étendue) (bistre), les enfants décédés d'insuffisance respiratoire ou hémodynamique (noir). Les courbes illustrent l'évolution

Le surfactant pulmonaire

Le surfactant pulmonaire est un complexe multimoléculaire constitué de phospholipides, phosphatidylcholine (PC) et phosphatidylglycérol (PG) notamment, de lipides neutres et d'apoprotéines spécifiques [1]. Ses principales fonctions sont présentées sur le *Tableau I*. Le déficit fonctionnel en surfactant lié à l'immaturation pulmonaire est le principal (mais pas le seul) mécanisme physiopathologique du syndrome de détresse respiratoire du prématuré qu'on appelle aussi maladie des membranes hyalines. Les protéines spécifiques du surfactant sont en faible abondance (< 3 % du poids total des protéines) mais leur importance fonctionnelle est majeure [2-4]. Elles sont classées en deux catégories. Les petites protéines hydrophobes SP-B et SP-C, intimement liées aux phospholipides, ont pour principale fonction d'accélérer considérablement l'adsorption des phospholipides, de stabiliser le film phospholipidique et de protéger le matériel tensioactif de l'effet inhibiteur des protéines sériques. Ces seules protéines confèrent à un mélange PC/PG, *in vitro* et *in vivo*, les caractéristiques biophysiques d'un surfactant naturel. Les protéines SP-A et SP-D sont des lectines. La protéine SP-A est essentielle à la formation de la myéline tubulaire, forme de transition entre le surfactant intracellulaire et le surfactant alvéolaire; elle joue aussi un rôle encore imprécis dans la régulation du métabolisme du surfactant et constitue, avec la protéine SP-D, une des composantes de l'immunité non spécifique du poumon [5].

Le rôle crucial des glucocorticoïdes endogènes

Le rôle de glucocorticoïdes endogènes sur la maturation pulmonaire, suggéré par des expériences anciennes d'inactivation chirurgicale ou médicamenteuse de l'axe hypophysé-surrénale, est aujourd'hui confirmé par le modèle murin d'invalidation génique du récepteur des glucocorticoïdes [6, 7]. L'effet accélérateur des corticoïdes exogènes est aussi largement documenté *ex vivo* et *in vivo*: il se traduit par avance de la maturation architecturale du parenchyme pulmonaire et une amélioration des caractéristiques biomécaniques du poumon et des propriétés tensio-actives du sur-

pour prendre en charge les détresses vitales de la mère et du nouveau-né. Deux thérapeutiques complémentaires au bénéfice aujourd'hui solidement établi ont révolutionné notre spécialité: la corticothérapie anténatale et les surfactants exogènes. La ventilation à haute fréquence et le NO inhalé sont d'introduction plus récente et encore l'objet d'évaluations cliniques.

Les méthodes pharmacologiques d'accélération des maturations fœtales

Sous le terme de maturation pulmonaire est entendu l'ensemble des

processus permettant au poumon fœtal d'acquiescer la capacité d'assurer des échanges gazeux adaptés aux besoins du nouveau-né. Cette maturation, qui concerne l'épithélium de l'arbre respiratoire, le tissu conjonctif et les vaisseaux sanguins et lymphatiques, se manifeste à plusieurs niveaux: morphologique et structural (condensation du mésenchyme et amincissement des septums), biomécanique (volume maximal, compliance), biochimique et *in fine* moléculaire. L'aptitude à élaborer et à sécréter le surfactant pulmonaire est l'un des objectifs majeurs de la maturation biochimique du poumon.

Tableau I

PRINCIPALES FONCTIONS DU SURFACTANT PULMONAIRE

Propriétés mécaniques

diminution de la tension de surface alvéolaire
 augmentation de la compliance et des volumes pulmonaires
 maintien d'une capacité résiduelle fonctionnelle
 diminution de la pression d'ouverture et du travail respiratoire
 stabilisation des alvéoles et des bronchioles terminales
 effet sur l'équilibre des fluides intra-alvéolaires (effet « anti-œdème »)

Modulation des fonctions du macrophage alvéolaire**Autres propriétés**

cytoprotection et anti-oxydation
 lutte contre l'évaporation et la dessiccation
 clairance mucociliaire

factant endogène extrait par lavage broncho-alvéolaire [8]. Il favorise l'incorporation de précurseurs marqués dans les composants essentiels du surfactant que sont la PC et le PG. Il induit une augmentation de l'activité de nombreuses enzymes clés du métabolisme phospholipidique (Tableau II). Les glucocorticoïdes exogènes ont enfin un effet activateur sur la biosynthèse des protéines spécifiques du surfactant et sur celle de plusieurs protéines jouant un rôle important dans l'adaptation respiratoire à la vie extra-utérine (Tableau II). La biosynthèse du surfactant n'est pas la seule cible pulmonaire de la corticothérapie anténatale (figure 2) [9]. Celle-ci modifie expérimentalement les propriétés biomécaniques du poumon par des voies indépendantes du métabolisme du surfactant. La fuite capillaire postnatale dans les espaces alvéolaires est significativement diminuée. La synthèse fibroblastique de composants essentiels de la matrice extracellulaire (élastine) est augmentée. Il est en conséquence logique d'observer expérimentalement une synergie entre la corticothérapie anténatale et l'administration d'un surfactant exogène [9]. Les mécanismes biochimiques sous-tendant cette synergie sont *a priori* nombreux: diminution de la fuite capillaire trans-épithéliale susceptible de limiter l'inactivation secondaire du surfactant exogène, effet maturatif sur les enzymes du métabolisme phospholipidique modifiant le débit de renouvellement et la réutilisation

du surfactant administré, combinaison apoprotéines endogènes-phospholipides exogènes. La synergie corticothérapie anténatale/surfactant exogène est indirectement confirmée par l'analyse rétrospective des essais contrôlés avec les surfactants exogènes.

Seuls les stéroïdes de synthèse fluorés administrés par voie intramusculaire à la mère (dexta ou bétaméthasone) selon une posologie bien définie (traitement de 24 mg – « cure » – réparti sur 48 heures) exercent un effet de maturation cliniquement démontré sur la prévalence de la maladie des membranes hyalines (Tableau III) [10]. Le traitement diminue aussi très significativement la mortalité postnatale (Tableau III). Lorsque l'analyse statistique porte sur la sous-population des enfants nés après ce délai de 24 heures et dans les 7 jours après la cure, la diminution de la prévalence de la maladie des membranes hyalines est encore plus significative (Tableau III). L'effet bénéfique de la corticothérapie anténatale est aussi évident pour la prévention de deux complications potentiellement létales de la grande prématurité: les formes graves d'hémorragies intraventriculaires et l'entérocolite ulcéronécrosante.

Autres hormones

D'autres hormones exerçant expérimentalement un effet accélérateur ont été testées, notamment la synergie glucocorticoïdes-TRH (*thyrotropin releasing hormone*), mais plusieurs

essais récents n'ont pas confirmé le bénéfice de cette association [11]. Cette « saga » extraordinaire – à l'exception de la vaccination, quelle autre approche prophylactique peut se prévaloir d'une réduction de 40 % de la mortalité à si grande échelle et pour un coût aussi dérisoire? – n'est pas achevée. Parmi les aspects encore controversés et faisant actuellement l'objet d'une évaluation prospective: l'intérêt et les risques de la répétition des cures, l'impact des circonstances obstétricales responsables de la naissance prématurée sur l'efficacité du traitement, la possibilité d'une administration orale, la comparaison de l'efficacité et de l'innocuité des deux substances utilisées (bêta et dexaméthasone).

Les surfactants exogènes

Les surfactants exogènes sont classés en deux familles: (1) les surfactants exogènes naturels modifiés d'origine animale (hétérologues), purifiés à partir de broyats ou de lavages, sont extraits à l'aide de solvants organiques (chloroforme/méthanol) de poumons de veau (Survanta®) ou de porc (Curosurf®). Certains subissent un ajustement final des concentrations en PC et une supplémentation en acides gras libres (Survanta®). Le procédé d'extraction préserve les protéines très lipophiles SP-B et SP-C, mais élimine les glycoprotéines SP-A et SP-D; (2) les surfactants exogènes artificiels sont tous à base de PC. La première génération est exempte de protéines naturelles ou artificielles. Son représentant le plus connu et utilisé est l'Exosurf-Surfexo®. La deuxième génération, au stade maintenant des essais cliniques, est constituée par l'ajout de peptides synthétiques ou recombinants mimant ou reproduisant les domaines actifs des protéines SP-B et/ou SP-C à des phospholipides (PC/PG).

Les surfactants exogènes sont évalués sur leur efficacité immédiate en terme d'oxygénation, sur la diminution de la fréquence des complications respiratoires secondaires et sur l'amélioration du pronostic en terme de survie et de séquelles. Les méta-analyses de nombreux essais contrôlés avec répartition des groupes au hasard (essais « randomisés ») sont sans ambiguïté [12]:

Tableau II

PROTÉINES PRÉSENTES DANS LE POU MON FŒ TAL
ET DONT L'ACTIVITÉ EST RÉGLÉE POSITIVEMENT
PAR LES GLUCOCORTICOÏDES

Protéines	Fonctions
acide gras synthase	pourvoit en substrat précurseur des phospholipides
phosphatidyl phosphatase	pourvoit en diacylglycérol, précurseur de la PC
Lyso PC acyl CoA acyltransférase	enzyme du remodelage (PC non saturée-PC saturée)
cytidylphosphocholine transférase	pourvoit en CDP, précurseur de la PC
SP-A	rôle structural et métabolique (<i>turn-over</i> du surfactant)
SP-B/SP-C	contribue à l'immunité humorale non spécifique
SP-D	favorise l'adsorption et la stabilisation des phospholipides
	contribue à l'immunité humorale non spécifique
élastine (tropoélastine)	composante essentielle du parenchyme pulmonaire
Cu/Zn superoxyde dismutase	activité antioxydante et antiradicalaire
glutathion peroxydase	<i>idem</i>
catalase	<i>idem</i>
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	participe à la résorption du liquide pulmonaire
canal ionique dépendant du Na ⁺	<i>idem</i>
récepteur β-adrénergique	transmission du signal β-adrénergique
récepteur des glucocorticoïdes	amplification de l'effet du ligand

PC: phosphatidylcholine; CDP: cytidylphosphocholine (adapté de [7]).

(1) indépendamment de l'âge gestationnel, les surfactants exogènes augmentent la survie de 40 % et diminuent de 40 % la fréquence des complications barotraumatiques; (2) la fréquence de la dysplasie bronchopulmonaire (insuffisance respiratoire chronique définie par la persistance de besoins en oxygène ou d'une assistance respiratoire au-delà d'un mois de vie) est peu modifiée mais le nombre de survivants sans dysplasie bronchopulmonaire est augmenté et la prévalence de cette dernière parmi les prématurés les moins immatures a considérablement diminué; (3) la morbidité non respiratoire et en particulier neurologique n'est pas augmentée, mais n'est pas non plus diminuée,

et cela malgré une meilleure survie. Pour leur effet plus rapide sur les constantes de ventilation et une moindre fréquence des complications barotraumatiques, la plupart des équipes donnent aujourd'hui la préférence aux surfactants exogènes naturels [12].

D'autres affections pulmonaires de la période néonatale sont associées à une insuffisance quantitative ou qualitative du surfactant. Des anomalies fonctionnelles ou, exceptionnellement, constitutionnelles du débit de renouvellement du surfactant et/ou une inactivation transitoire ou durable exercée, soit par des xénotiques (méconium), soit par des protéines d'origine plasmatique ou

sécrétées lors de la réaction inflammatoire, rendent compte du déficit observé dans différentes circonstances: inhalation amniotique et méconiale, alvéolite infectieuse, hémorragie pulmonaire, hernie diaphragmatique. Ces affections représentent donc des indications potentielles pour un traitement par surfactant exogène. Dans la plupart des études expérimentales et cliniques publiées, le surfactant testé est d'origine naturelle: SP-B et SP-C ont en effet un rôle essentiel dans la résistance naturelle du surfactant à l'inhibition. Selon les premiers essais contrôlés récemment publiés, l'administration précoce et répétée d'un surfactant exogène naturel à des enfants à terme en hypoxémie sévère (inhalation méconiale, alvéolite infectieuse) s'accompagnerait d'une diminution de la fréquence des complications barotraumatiques et de la nécessité d'avoir recours à l'oxygénation extracorporelle [13].

Si l'efficacité et l'innocuité des surfactants naturels dont nous disposons aujourd'hui sont bien établies, la production par nature limitée de ces produits d'origine animale (interdisant – si indication était – d'en envisager une large utilisation chez l'enfant et chez l'adulte), et la recherche d'une sécurité virale « absolue » (même si les étapes de purification sont particulièrement énergiques et efficaces dans l'élimination des virus et des agents non conventionnels) ont conduit plusieurs équipes à se tourner vers l'élaboration de surfactants synthétiques de composition plus proche de celle du surfactant naturel humain. C'est de l'étude des relations structure-fonction de protéines hydrophobes et de la démonstration de leur rôle essentiel qu'est née l'idée d'incorporer des analogues peptidiques de ces protéines à un mélange phospholipidique. Plusieurs équipes ont élaboré des peptides synthétiques mimant structurellement l'un des ces domaines amphiphatiques de la protéine SP-B. Le surfactant combinant le peptide (ArgLeuLeuLeuLeu)4Arg à un mélange de phospholipides, dénommé KL4, a été le plus étudié. Ce surfactant a été évalué dans plusieurs autres modèles d'animaux prématurés et dans un modèle animal de syndrome de détresse respiratoire

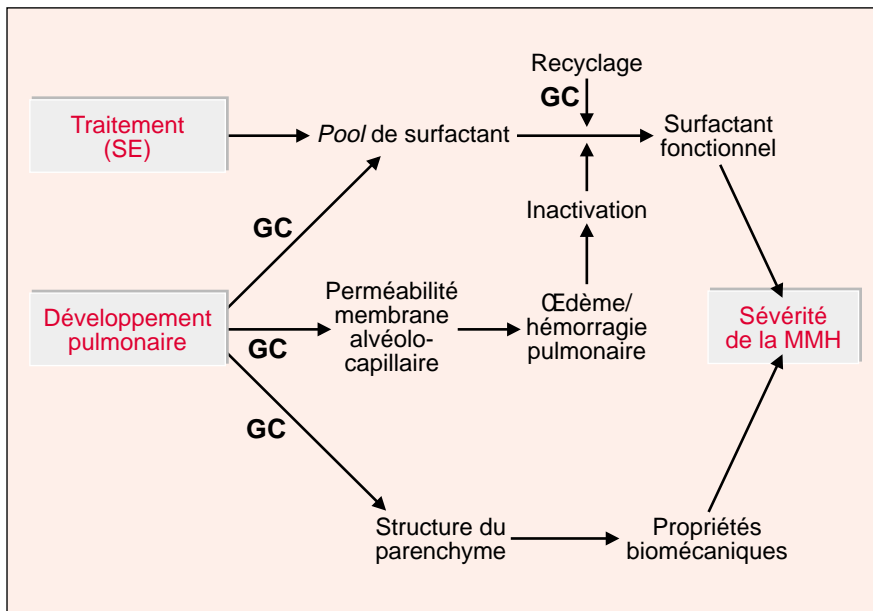


Figure 2. Mécanismes physiopathologiques rendant compte de la sévérité de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire dans la maladie des membranes hyalines (MMH) et sites d'action anténatals et immédiatement néonatals des glucocorticoïdes (GC): synthèse du surfactant endogène (SE), activation du recyclage, perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire, caractéristiques biomécaniques du tissu pulmonaire. (Adapté de [9].)

Tableau III			
MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS CONTRÔLÉS ET RANDOMISÉS POUR ÉVALUER L'EFFICACITÉ DE LA CORTICOTHÉRAPIE ANTÉNATALE			
Paramètres évalués	N	Odd Ratio et intervalle de confiance (95 %)	
MMH	15	0,51	(0,41-0,60)
HIV	6	0,38	(0,23-0,64)
ECUN	4	0,35	(0,16-0,64)
infection néonatale	9	0,83	(0,54-1,26)
mortalité postnatale	14	0,60	(0,48-0,76)
infection maternelle	9	1,15	(0,84-1,57)
MMH cure complète (1-7 jours)	13	0,35	(0,26-0,46)
cure < 24 heures	12	0,80	(0,56-1,15)
naissance + de 7 jours après cure	7	0,63	(0,38-1,07)
AG < 31 SA	8	0,51	(0,32-0,82)
AG > 34 SA	8	0,62	(0,29-1,30)

MMH: maladie des membranes hyalines ; HIV: hémorragies intraventriculaires; ECUN: entérocolite ulcéronécrosante ; N: nombre d'essais retenus pour la méta-analyse ; AG: âge gestationnel ; SA : semaines d'aménorrhée (d'après [10]).

aiguë de l'adulte. Son administration permet une amélioration rapide et durable de l'oxygénation et une augmentation des volumes pulmonaires. Une étude pilote a été récemment rapportée chez des prématurés avec maladie des membranes hyalines

[14]. Un traitement précoce s'accompagne d'une amélioration rapide et durable de l'indice d'oxygénation et d'une diminution significative des constantes de ventilation. Des essais contrôlés sur de plus grandes populations comparant le KL4 aux surfac-

tants naturels sont en cours. La disponibilité théoriquement illimitée de ce surfactant synthétique ouvre des horizons nouveaux chez l'enfant et l'adulte.

Le large recours à la corticothérapie anténatale et l'administration de surfactant exogène ont permis une diminution spectaculaire de la mortalité chez les grands prématurés. Néanmoins, la mortalité résiduelle d'origine respiratoire demeure élevée parmi les plus immatures (figure 1B). La survie d'un pourcentage important de ces derniers, autrefois condamnés, rend compte de la persistance d'une fréquence élevée de la dysplasie bronchopulmonaire dans les unités de réanimation néonatale. D'autres stratégies, initialement développées chez le nouveau-né à terme, sont maintenant évaluées chez le grand prématuré, avec l'objectif principal d'améliorer le pronostic respiratoire à moyen et long terme. C'est notamment le cas du monoxyde d'azote inhalé et de la ventilation à haute fréquence.

Inhalation de monoxyde d'azote (NOi)

En un intervalle de temps remarquablement court, l'administration de NOi a acquis une place incontestée dans l'arsenal thérapeutique des hypoxémies du nouveau-né. Le syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) demeure une complication évolutive fréquente de toutes les maladies respiratoires néonatales, notamment les syndromes d'inhalation, la maladie des membranes hyalines, les infections sévères à streptocoques du groupe B et la hernie diaphragmatique congénitale. Plus rarement aujourd'hui, ce syndrome survient en l'absence de maladie pulmonaire parenchymateuse, le plus souvent alors dans les suites d'une asphyxie périnatale. Il est responsable d'une hypoxémie réfractaire, c'est-à-dire persistante malgré une ventilation en oxygène pur, liée à l'hypoperfusion pulmonaire et au shunt extrapulmonaire droite-gauche par le canal artériel ou le foramen ovale. Le fondement du recours au NOi en cas d'HTAPPN est bien documenté [15]: la baisse des résistances pulmonaires induite par la ventilation d'un animal

nouveau-né est inhibée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la NO synthase; l'administration de NOi à des animaux nouveau-nés ventilés avec une faible fraction inspiratoire d'oxygène s'accompagne d'une baisse durable et sélective des résistances pulmonaires et d'une augmentation du débit pulmonaire équivalentes à celles induites par la ventilation avec fraction d'oxygène élevée; dans les modèles expérimentaux d'HTAPPN (occlusion ou ligature du canal artériel *in utero*), chez lesquels la vasodilatation dépendante de l'endothélium est altérée, l'administration de NOi entraîne une baisse significative et sélective des résistances pulmonaires; l'effet vasorelaxant pulmonaire du NOi peut être amplifié par l'administration concomitante d'inhibiteurs des phosphodiesterases; l'effet vasodilatateur du NOi s'exerce électivement sur la circulation pulmonaire car le NOi chargé par l'hémoglobine du lit capillaire perd son activité biologique.

En 1992, les groupes de S. Abman et W. Zapol ont montré pour la première fois que l'administration de NOi à des nouveau-nés à terme en situation d'hypoxémie réfractaire avec HTAPPN permet une amélioration immédiate et durable de l'oxygénation [16, 17]. Par ses propriétés radicalaires, le NO et ses dérivés sont potentiellement toxiques (NO₂ et peroxy-nitrite), notamment sur les lipides membranaires. Aux doses thérapeutiques habituellement utilisées et inférieures à 20 ppm, aucune toxicité n'a été à ce jour rapportée en clinique. Son administration doit néanmoins rester limitée à des indications justifiées, sous couvert d'une surveillance des concentrations en NOi et NO₂i, et en ayant recours aux doses efficaces les plus faibles possibles.

L'ensemble des études pilotes s'accordent à reconnaître un bénéfice au NOi pour le traitement des hypoxémies sévères et du syndrome d'HTAPPN, en terme d'amélioration de l'oxygénation et de réduction du *shunt* extrapulmonaire [16-19]. Plusieurs essais contrôlés multicentriques ont été menés aux États-Unis et en Europe pour confirmer les résultats prometteurs des premières études pilotes et évaluer le bénéfice

du NOi sur la mortalité et le recours à l'oxygénation extracorporelle chez le nouveau-né à terme (*Tableau IV*) [20-24]. L'effet de l'administration du NOi sur l'oxygénation et le recours à l'oxygénation extracorporelle dépend beaucoup de l'état du parenchyme sous-jacent: il est, en règle, manifeste en l'absence de maladie parenchymateuse (HTAPPN isolée), significatif en cas de maladie des membranes hyalines avec HTAPPN, plus aléatoire dans les syndromes d'inhalation et les infections avec hypoxémie sévère [19-21]. Cette variabilité de la réponse au NOi, l'hétérogénéité des populations, la multiplicité des mécanismes responsables de l'hypoxémie et des différences de stratégie de prise en charge ventilatoire rendent probablement compte de l'absence de bénéfice de l'administration de NOi en termes de recours à l'oxygénation extracorporelle observée par certaines équipes [24], soulignant l'importance d'une bonne analyse physiopathologique de l'hypoxémie.

En témoigne aussi l'essai multicentrique récent démontrant le bénéfice de l'association ventilation à haute fréquence/NOi chez des nouveau-nés sévèrement hypoxémiques et n'ayant pas répondu à l'une ou l'autre des thérapeutiques (optimisation des « recrutements » alvéolaire et capillaire) [21]. Plusieurs études pilotes ont aussi montré que le prématuré est en mesure de répondre à l'administration de NOi en cas de maladie des membranes hyalines sévère accompagnée d'un syndrome d'HTAPPN [19]. L'évaluation du bénéfice à moyen terme du NOi dans cette population (fréquence et gravité de la dysplasie bronchopulmonaire, effet sur la prévalence des complications neurologiques de la grande prématurité) est en cours (*Tableau IV*). Un effet protecteur du NOi sur la survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire pourrait ne pas être uniquement lié à son effet sur l'oxygénation: l'administration de NOi réduit significativement l'accumulation intralvéolaire des polynucléaires neutrophiles dans un modèle de maladie des membranes hyalines chez l'agneau prématuré [25]. D'autres études sont aujourd'hui menées pour tenter d'apporter des éléments de

réponse à des questions encore débattues: Y a-t-il une concentration optimale pour le NOi et est-elle fonction de l'affection sous-jacente et du mode de ventilation? Peut-on attendre un bénéfice respiratoire (prévention de l'évolution vers l'hypoxémie sévère, diminution du recours à l'oxygénation extracorporelle, réduction de la fréquence de la dysplasie bronchopulmonaire) et neurologique de l'administration « prophylactique » du NOi en cas d'hypoxémie modérée et chez les patients hypoxémiques sans hypertension pulmonaire? Quel est l'impact de l'administration de NOi sur la synthèse endogène de NO et quels mécanismes rendent compte de l'effet rebond observé lors du sevrage brutal? Quel est, enfin, le devenir respiratoire et neurologique à long terme des enfants traités?

La ventilation à haute fréquence

La ventilation à haute fréquence a pour caractéristique d'assurer les échanges gazeux en ayant recours à une fréquence supraphysiologique d'un volume courant très inférieur à celui de l'espace mort des voies aériennes [26, 27]. Ce mode de ventilation s'est développé pour pallier l'un des inconvénients majeurs de la ventilation conventionnelle: l'insufflation périodique et uniforme d'un volume courant important dans un poumon où les forces de rétraction ne sont pas uniformément réparties soumet les territoires les plus compliants (arbre respiratoire distal et surface d'échange à faible tension de surface) au risque de surdistension. Les différentes modalités de ventilation à haute fréquence (ventilation par injecteur, ventilation avec interrupteur de débit à haute fréquence, ventilation par oscillation) se caractérisent par l'utilisation d'une fréquence supraphysiologique (7 à 30 Hz) avec des volumes courants inférieurs au volume de l'espace mort. La ventilation par oscillation est le mode de ventilation à haute fréquence le mieux évalué et le plus répandu. Le mouvement d'un piston ou d'une membrane mise en oscillation par effet électroacoustique ou électromagnétique imprime un mouvement de va-et-vient à un flux continu de gaz humidifiés, réchauffés et éventuelle-

Tableau IV

COMPILATION DES ESSAIS PROSPECTIFS RANDOMISÉS DE L'INHALATION DE MONOXYDE D'AZOTE (NOi)

Étude	Objectif principal et type de l'étude	Critères d'inclusion	Conclusions
NINOS [28]	– montrer que le NOi réduit la mortalité et le recours à l'ECMO – étude randomisée, multicentrique, prospective, contrôlée, ouverte (NOi 20 ppm contre 100% O ₂)	– AG ≤ 34 SA – IO ≥ 25	n = 114 NOi contre 121 témoins – NOi améliore l'oxygénation – la mortalité est inchangée (14% contre 17%) – le recours à l'ECMO diminue significativement (39% contre 56%)
Roberts [30]	– montrer que le NOi améliore l'oxygénation – étude randomisée, multicentrique, prospective, contrôlée, double aveugle (NOi 80 ppm contre N ₂)	– AG ≥ 37 SA – PAO ₂ , 55 mmHg sous O ₂ pur	n = 30 NOi contre 28 témoins – NOi améliore l'oxygénation – la mortalité est inchangée – le recours à l'ECMO diminue significativement (41% contre 70%)
Wessel [32]	– montrer l'impact du NOi sur le devenir – étude randomisée, multicentrique, prospective, contrôlée, ouverte (NOi contre 100% O ₂)	– AG > 34 SA – PaO ₂ < 100 mmHg sous O ₂ pur	n = 49, 26 NOi contre 23 témoins – NOi améliore l'oxygénation – la mortalité est inchangée (8% contre 9%) – le recours à l'ECMO ne diminue pas significativement (31% contre 35%)
Kinsella [29]	– montrer que NOi+VHFO plus efficace que NOi ou VHFO seuls – étude randomisée, multicentrique prospective, contrôlée, ouverte (NOi 20 ppm+VC contre VHFO) avec <i>cross over</i>	– AG ≤ 34 SA – PaO ₂ < 80 mmHg sous O ₂ pur	n = 205 – la réponse au NOi dépend de la pathologie associée – NOi+VHFO plus efficace que VHFO seul ou VC+NOi
Davidson [31]	– analyser la courbe dose-réponse du NOi et l'impact sur le devenir (score ISM) et l'oxygénation – étude randomisée, multicentrique, prospective, contrôlée, double aveugle avec dose-réponse (NOi 0, 5, 20, 80 ppm)	– AG ≥ 37 SA, – 40 ≤ PaO ₂ ≤ 100 avec Paw ≥ 10 et sous O ₂ pur	n = 114 NOi contre 41 témoins – NOi améliore l'oxygénation, diminue le recours à l'ECMO – score ISM <i>idem</i> – même efficacité à 5-20-80 ppm, toxicité à 80 ppm (metHb, NO ₂)
Étude franco-belge	– montrer que l'utilisation précoce du NOi prévient l'hypoxémie réfractaire et améliore le pronostic – étude randomisée, multicentrique, prospective, contrôlée, ouverte (NOi 10 ppm contre traitement conventionnel)	– AG ≤ 32 SA et IO entre 12,5 et 30 – AG > 32 SA et IO entre 15 et 40	n = 204 (12 exclus) 95 NOi contre 97 témoins – l'utilisation précoce du NOi évite l'hypoxémie réfractaire – NOi réduit la durée de ventilation, d'O ₂ et d'hospitalisation, réduit la fréquence de la DBP, n'augmente pas les séquelles neurologiques

IO : index d'oxygénation ; AG : âge gestationnel ; DBP : dysplasie bronchopulmonaire ; VHFO : ventilation à haute fréquence par oscillation ; VC : ventilation conventionnelle ; ECMO : extracorporel membrane oxygenation.

ment enrichis en O₂. Dans ce dernier mode, inspiration et expiration sont actives : la vidange expiratoire n'est pas uniquement dépendante de l'élasticité pulmonaire et thoracique, mais aussi et surtout d'une mobilisation active des gaz dans les voies aériennes

grâce aux mouvements de va-et-vient. L'expiration active permet d'utiliser des fréquences supérieures à 10 Hz en minimisant le risque de piégeage des gaz.

Chez le nouveau-né à terme avec HTAPPN, la ventilation par oscilla-

tion, seule ou associée au NOi, peut permettre, en stratégie de sauvetage, d'éviter le recours à l'oxygénation extracorporelle [21]. Le bénéfice de la ventilation par oscillation est aussi démontré pour le traitement des emphysèmes interstitiels sévères [28].

Si les données sont sans ambiguïté sur le bénéfice de la ventilation par oscillation chez l'animal prématuré, d'interprétation plus controversée et aux conclusions contradictoires sont les essais où la ventilation par oscillation est commencée précocement et comparée à la ventilation conventionnelle dans le traitement de la maladie des membranes hyalines [29-32]. L'essai multicentrique le plus récent, incluant 125 enfants présentant une maladie des membranes hyalines traitée précocement par surfactant exogène, suggère un bénéfice de la ventilation par oscillation en terme de diminution significative de la prévalence de la dysplasie bronchopulmonaire, sans aucune différence sur la morbidité neurologique [30]. Il faut noter que, dans cette dernière étude multicentrique, l'âge gestationnel moyen reste relativement élevé (30 semaines) : le bénéfice reste à démontrer chez des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines (la population la plus à risque de dysplasie bronchopulmonaire sévère), bien préparés par une corticothérapie anténatale et ayant bénéficié d'une administration la plus précoce possible d'un surfactant exogène. Une autre réserve tient à la méthodologie des essais randomisés avec les modes de ventilation : ces derniers sont forcément discernables et le maintien de la comparabilité au cours de l'essai n'est pas garanti. Le sentiment subjectif d'une supériorité de la ventilation par oscillation partagé par beaucoup d'investigateurs laisse planer un doute sur l'assurance d'une « optimisation » équivalente des deux modes de ventilation. Enfin, la ventilation « conventionnelle » bénéficie aussi de progrès technologiques : asservissement de plus en plus étroit du respirateur à l'enfant, monitoring et compensation des fuites autour de la sonde d'intubation, aide inspiratoire, lavage de l'espace mort. Une équitable évaluation comparative devrait comporter une optimisation du mode de ventilation conventionnelle de référence, ce qui est loin d'être toujours le cas dans les essais randomisés.

Ventilation liquide

La ventilation liquide avec un fluide inerte – le perfluorocarbonate (PFC) –

m/s n° 6-7, vol. 15, juin-juillet 99

administré dans les voies aériennes de différents modèles animaux déficitaires en surfactant, améliore les caractéristiques mécaniques du poumon, entraîne une baisse considérable des forces de rétraction interfaciale et permet des échanges gazeux efficaces sur une période prolongée [33]. La structure chimique du PFC en fait un excellent vecteur d'O₂ (solubilité de l'O₂ à 37 °C : 53 ml/100 ml de PFC comparée à 3 ml/100 ml de plasma). En pratique, le poumon est rempli de PFC à sa capacité résiduelle fonctionnelle, puis ventilé avec un mélange gazeux enrichi en O₂ (*partial liquid ventilation* ou PAGE). Des bolus d'entretien sont régulièrement administrés pour compenser la fraction évaporée. Le sevrage se fait passivement par évaporation spontanée du produit. Dans les différents modèles animaux étudiés, ce mode de ventilation limite les lésions liées au traumatisme de la ventilation assistée et à l'inflammation. Une étude pilote a récemment rapporté des résultats encourageants (amélioration de l'oxygénation et de la compliance) avec ce mode de ventilation chez un petit nombre de grands prématurés réfractaires au traitement conventionnel [34]. Les essais avec inclusion précoce, entrepris pour évaluer l'intérêt de ce nouveau mode de ventilation *versus* une prise en charge plus conventionnelle, viennent d'être arrêtés en raison

d'une fréquence plus élevée des pneumothorax et d'une surmortalité dans le groupe traité. De plus, l'inocuité à long terme de la molécule, dont des traces peuvent être mis en évidence très longtemps après l'exposition dans différents tissus chez l'animal, reste à démontrer.

Pression positive continue nasale

Aux côtés des modes de ventilation dits invasifs (ventilation conventionnelle ou ventilation à haute fréquence, ventilation liquide), se développe une stratégie de prise en charge moins agressive pour les grands prématurés avec maladie des membranes hyalines, reposant sur l'association surfactant exogène/pression positive continue (PPC) nasale précoce. L'origine de ce regain d'intérêt pour la PPC nasale est un essai scandinave montrant que l'administration précoce d'un surfactant exogène naturel suivi d'une extubation rapide avec relais par PPC nasale diminue la nécessité d'un recours à la ventilation mécanique par rapport à un groupe d'enfants traités par PPC nasale [35]. Un nouveau système, l'*infant-flow* ou « jet cPAP », est aujourd'hui disponible (*figure 3*) : il semble plus efficace que la PPC nasale traditionnelle en maintenant une pression stable aux deux temps et en diminuant le travail res-



Figure 3. **Infant-flow system ou Jet cPAP.**

piratoire. Plusieurs études ouvertes et un essai contrôlé anglais en cours ont pour but d'évaluer l'efficacité de différents modes de PPC nasale dans la prise en charge précoce de la maladie des membranes hyalines.

Conclusions

L'évaluation de ces approches «mécanistiques» et biophysiques de la prévention des séquelles respiratoires nécessitera encore de nombreuses études et des essais contrôlés, tant la physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire est complexe et multifactorielle. A cet égard, on ne peut passer sous silence les prémisses d'une approche prophylactique plus «biochimique» de ces séquelles, pour preuves: la mise en évidence d'une corrélation entre des concentrations élevées de différentes interleukines dans le liquide amniotique et la survenue ultérieure d'une dysplasie bronchopulmonaire, renforçant l'hypothèse que cette affection trouve partiellement son origine dans des événements anténatals [36]; les résultats encourageants de l'administration précoce chez le grand prématuré d'un inhibiteur naturel de l'élastase (α -1 antitrypsine) pour la prévention des hémorragies pulmonaires et de la dysplasie bronchopulmonaire [37]; les espoirs soulevés par des données préliminaires et expérimentales suggérant un rôle bénéfique de l'administration de rétinoïdes dans la prévention et le traitement des défauts de septalisation alvéolaire [38].

Du fait de l'amélioration spectaculaire de la survie des grands prématurés, directe conséquence d'une utilisation réfléchie et coordonnée de toutes ces avancées techniques, et à cause du maintien d'un taux stable de séquelles neurologiques et de handicaps, le nombre d'enfants handicapés en raison de la grande prématurité a tendance à augmenter, quand bien même le nombre absolu d'enfants survivants sans séquelle est beaucoup plus important. Les périnatologistes sont conscients des risques de ce «découplage» et la prévention des lésions neurologiques de la grande prématurité est devenue leur première priorité. Différentes approches sont envisagées [39]. L'obtention de résultats positifs dans ce domaine contribuerait à modifier

le regard encore trop souvent négatif porté sur ces enfants, à qui l'on pourrait proposer avec plus d'assurance encore le bénéfice de tous les progrès de la réanimation respiratoire, première condition de leur survie ■

RÉFÉRENCES

1. Van Golde LMG, Battenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988; 68: 374-455.
2. Johansson J, Curstedt T, Robertson B. The proteins of the surfactant system. *Eur Respir J* 1994; 7: 372-91.
3. Zupan V, Lacaze-Masmonteil T. Le surfactant pulmonaire, de la physiologie à la thérapeutique. *Med Sci* 1993; 9: 277-87.
4. Floros J, Kala P. Surfactant proteins: molecular genetics of neonatal pulmonary diseases. *Ann Rev Physiol* 1998; 60: 365-84.
5. Crouch EC. Collectins and pulmonary host defense. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 177-201.
6. Post M, Smith BT. Hormonal control of surfactant metabolism. In: Robertson B, Van Golde LMG, Battenburg JJ, eds. *Pulmonary surfactant, from molecular biology to clinical practice*. Amsterdam: Elsevier, 1992: 379-424.
7. Cole TJ, Blendy JA, Monaghan AP, Krieglstein K, Schmid W, Aguzzi A, Fantuzzi G, Hummler E, Unsicker K, Schutz G. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev* 1995; 9: 1608-21.
8. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-62.
9. Jobe AH. Pathophysiology of respiratory distress syndrome and surfactant metabolism. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: Saunders, 1998: 1299-313.
10. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 795-800.
11. Ballard RA, Ballard PL, Cnaan A, Pinto-Martin J, Davis DJ, Padbury PJ, Phibbs RH, Paret JT, Hart MC, Mannino FL, Sawai SK. Antenatal thyrotropin-releasing hormone to prevent lung disease in preterm infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 493-8.
12. Soll RF. Clinical trials of surfactant therapy in the newborn. In: Robertson B, Taeusch HW, eds. *Surfactant therapy for lung disease*. New York: Dekker, 1995: 407-42.

13. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH, and the Survanta In Term Infants Study Group. Multi-center study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998; 132: 40-7.
14. Cochrane G, Revak SD, Merritt TA, Heldt GP, Hallman M, Cunningham MD, Easa D, Pramanik A, Edwards DK, Alberts MS. The efficacy and safety of KL-4 surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 401-10.
15. Lacaze-Masmonteil T, Boithias C. Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né. In: Devictor D, Hubert P, Moriette G, eds. *Ventilation artificielle chez le nouveau-né et l'enfant*. Paris: Arnette, 1997: 197-236.
16. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol W. Inhaled NO in PPHN. *Lancet* 1992; 340: 818-9.
17. Kinsella JP, Neish S, Shaffer E, Abman SH. Low dose inhalational NO in PPHN. *Lancet* 1992; 340: 819-20.
18. Kinsella JP, Neish S, Ivy D, Abman SH. Clinical responses to inhaled NO during prolonged treatment of PPHN. *J Pediatr* 1993; 123: 103-8.
19. Mercier JC, Lacaze-Masmonteil T, Storme L, Rozé JC, Dinh-Xuan AT, Dehan M, and the French pediatric study group of inhaled NO. Disease-related response to inhaled nitric oxide in newborns with severe hypoxemic respiratory failure. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 747-52.
20. The neonatal inhaled nitric oxide study group. Inhaled NO in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 597-604.
21. Kinsella JP, Truog W, Walsh W, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, Redding GJ, de Lemos RA, Sardesai S, McCurnin DC, Moreland SG, Cutter GR, Abman SH. Randomized multicenter trial of inhaled NO and HFOV in severe PPHN. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.
22. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwass MS, Zayek MM, Gross I, Heymann MA, Zapol WM. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997; 336: 605-10.
23. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, Rhines J, Chang CT, and the I-NO/PPHN study group. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized double-masked placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998; 101: 325-34.
24. Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR, Kourembanas S. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1997; 100: e7.

RÉFÉRENCES

25. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hayline membrane disease. *Pediatr Res* 1997; 41: 457-63.
26. Putet G, Claris O, Salle BL. Ventilation par oscillation à haute fréquence. In: Devictor D, Hubert P, Moriette G, eds. *Ventilation artificielle chez le nouveau-né et l'enfant*. Paris: Arnette, 1997: 113-47.
27. Boynton BR, Carlo WA. Pulmonary gas exchange during high-frequency ventilation. In: Boynton BR, Carlo WA, Jobe AH, eds. *New therapies for neonatal respiratory failure, a physiological approach*. New York: Cambridge University Press, 1994: 202-17.
28. Clark RH, Gertsman DR, Null DM, Yoder BA, Cornish JD, Glasser CM, Ackerman M, Bell RE, De Lemos RA. Pulmonary interstitial emphysema treated by high frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 1986; 14: 926-30.
29. HIFI study group. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989; 320: 68-93.
30. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, DeLemos RA. Prospective randomized comparison of high frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 89: 5-12.
31. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, Imura S, Inukai K, Okuyama K, Oguchi K, Togari H, Nishida H, Mishina J. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32: 1-10.
32. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, Battisti O, Langhendries J, Francois A, Clark RH. The provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 98: 1058-61.
33. Verbrugge SJC, Lachmann B. Partial liquid ventilation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1937-9.
34. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, Delemos R, Fuhrma BP, for the Liquivent Study Group. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 761-7.
35. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, Jacobsen T, for the Danish-Swedish Multicenter Study Group. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994; 331: 1051-5.
36. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, Kim B. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 β , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-30.
37. Stiskal JA, Dunn MS, Shennan AT, O'Brien KE, Kelly EN, Koppel RI, Cox DW, Ito S, Chappel SL, Rabinovitch M. Alpha-1-proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1998; 101: 89-94.
38. Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 1996; 270: L305-10.
39. Marret S, Zupan V, Gressens P, Lagercrantz H, Evrard P. Les leucomalacies péri-ventriculaires. I. Aspects histologiques et étiopathogéniques. II. Diagnostic, séquelles et prévention. *Arch Pediatr* 1998; 5: 525-45.

TIRÉS À PART

T. Lacaze-Masmonteil.

Summary

New strategies for respiratory failure in newborns

Prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome have dramatically improved over the past fifteen years, leading to a striking reduction in perinatal mortality among very premature infants. Data from numerous experimental studies clearly indicate that both endogenous and exogenous corticosteroids accelerate fetal lung maturation. Several controlled trial and meta-analyses have confirmed the efficiency of antenatal glucocorticoids administration in reducing neonatal mortality, the prevalence of respiratory distress syndrome, and the odds of several severe complications relating to immaturity. Exogenous surfactant therapy does not rule out the benefits of corticosteroids. On the contrary, there is synergism between antenatal hormone treatment and postnatal surfactant administration. Improvements in neonatal morbidity and mortality have been demonstrated for premature infants treated with various exogenous surfactant preparations. Inactivation of surfactant is often involved in the pathogenesis of several respiratory disorders of the full-term or near full term baby: recent clinical reports suggest that early administration of exogenous surfactant in severe meconial aspiration may be beneficial, by reducing extracorporeal membrane oxygenation utilization. Whether synthetic surfactants containing phospholipids and chemically or genetically engineered homologous peptides

may be as beneficial as natural surfactant is presently addressed by several ongoing trials. Inhaled nitric oxide improves gas exchanges and decreases pulmonary vascular resistance in newborn with persistent pulmonary hypertension. Several multicenter trials have demonstrated that inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in full term or near full term neonates with severe hypoxemia. Preliminary results suggest that inhaled nitric oxide may be also beneficial in preterm infants. There is a consensus that high frequency ventilation may be useful for the rescue therapy of newborns with respiratory failure which does not respond to conventional ventilation. In contrast, whether high frequency ventilation should replace conventional ventilation in the early management of respiratory distress syndrome remains under question. Preliminary pilot studies have shown that partial liquid ventilation can be used in preterm patients; however, the benefit of this therapy compared to an optimal conventional approach is questionable. A less aggressive management combining antenatal steroids exposure, early nasal cPAP and surfactant administration following a short intubation appears promising for the prevention of chronic lung disease; the benefit of this « mini-touch » approach remains to be demonstrated by prospective trials.