

UTILISATION DU PORACTANT ALPHA (CUROSURF)

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>Dose : cibler 200 mg/kg (dose initiale) puis 100 mg/kg au minimum 12h après dose initiale (max 3 doses y compris la dose initiale)</p> <p>Attention : Tenir compte de la taille de la fiole pour déterminer la dose initiale et les deux doses suivantes</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>Préférer décapsuler la fiole et aspirer la suspension directement plutôt que piquer dans l'opercule en caoutchouc (voir monographie Curosurf).</p>	<p>Instillation endotrachéale en fraction de 0.5 mL (40 mg)*</p>	<p>L'emballage mis à température ambiante à <u>l'abri de la lumière</u> (25°C) peut être remis 1 fois 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) ¹⁻⁴

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. ⁵⁻⁶

2. Etudes cliniques et propriétés pharmacologiques ^{1,7}:

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. ⁸

La synthèse et l'accumulation du surfactant se produisent de façon parallèle au développement pulmonaire foetal, dans l'espèce humaine, au 2^e 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 foetus et la maturation pulmonaire peuvent être induites par l'administration à la mère de glucocorticoïdes fluorés (dexaméthasone ou betaméthasone). ⁸

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.

Quand administrer du surfactant ?

De grandes méta-analyses ont démontré que l'administration prophylactique ou thérapeutique de surfactant chez des nouveau-né prématurés, à risque ou atteints de syndrome de détresse respiratoire, réduisait le risque de pneumothorax et de décès.⁹⁻¹¹ Cependant, elles étaient basées sur des études qui ont été conduites durant une période où l'utilisation des glucocorticostéroïdes anténataux et de la CPAP dès la naissance était moins généralisée que maintenant.

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 chez des enfants stabilisés en CPAP dès la naissance réduisait la mortalité néonatale et les risques de dysplasie broncho-pulmonaire (BPD), en comparaison à une utilisation prophylactique.¹² Chez les nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire (SDR), une administration précoce de surfactant, avant 2h de vie, réduisait la mortalité et la survenue de BPD par rapport à une administration tardive (>2h de vie)¹³. Selon les recommandations européennes de 2019, une bolus de poractant alpha devrait être administré aux nouveau-nés prématurés présentant un SDR avec une FiO₂ de 0.30 et une pression à 6 cm H₂O sur la CPAP (à l'exception des enfants intubés dès la naissance qui devrait recevoir le surfactant immédiatement)¹⁴.

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 BPD » ou sur le risque de pneumothorax en comparaison à la CPAP seule selon une méta-analyse.¹⁵

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 laryngée ou par des nébuliseurs.¹¹ Alors que la nébulisation et l'instillation guidée par masque laryngée sont encore à un stade de recherche, l'instillation endotrachéale de surfactant via des cathéter fins flexibles, nommée « Minimal Invasive Surfactant Therapy » (MIST) ou « **Less Invasive Surfactant Administration** » (**LISA**) est utilisée en routine dans de nombreux centres, sur la base de plusieurs essais randomisés contrôlés. La méthode LISA permettrait de réduire le recours à une ventilation mécanique, l'incidence des BPD et la mortalité par rapport à d'autres techniques d'administration du surfactant ou la CPAP seule¹⁶⁻¹⁷.

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.¹⁸ La méthode LISA, déjà très utilisée en Allemagne et en Europe, serait

actuellement la meilleure méthode d'administration du surfactant, même si certaines modalités d'administration ne sont pas encore bien définies^{13-14,16}. Elle devrait être effectuée par un clinicien qui a de l'expérience avec cette technique¹⁴.

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.¹⁹ Ce traitement n'est pas recommandé en routine mais à considérer au cas par cas. 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 jour²⁰.

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 la hernie diaphragmatique congénitale dans laquelle le surfactant ne devrait pas être administrée)²⁰.

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).²¹

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.²² 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.¹⁹

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).^{21,18,23,24} Le lucinactant a toutefois été approuvé par la FDA et enregistré sur le marché américain depuis mars 2012.²⁵ 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.^{20,26-27} 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 Curosurf²⁸.

Les recommandations européennes privilégient à l'heure actuelle le poractan alpha par rapport à tous les autres surfactants. C'est ce type de surfactant exogène qui est disponible aux HUG.

Les recommandations européennes mises à jour en 2019 préconisaient la prise en charge suivante concernant le surfactant dans le SDR¹⁴:

- Un surfactant d'origine animale doit être utilisé et administré le plus tôt possible au cours du SDR. Un seuil de traitement de FiO₂ 0.30 pour une pression CPAP de 6 cm H₂O semble raisonnable. Des doses répétées de surfactant peuvent être nécessaires s'il existe des symptômes persistants de SDR.
- Si possible, administrer le surfactant en utilisant la méthode LISA (cf. protocole spécifique), mais seulement si le nouveau-né est cliniquement stable sous CPAP avec une aggravation des signes de SDR et si le clinicien est expérimenté dans cette technique.
- Si les nouveau-nés sont intubés, ils peuvent souvent être extubés sous CPAP, LNHD ou VNIPP immédiatement après l'administration du surfactant. La possibilité d'une telle extubation doit être estimée selon le jugement clinique au cas par cas.
- Pour les enfants qui ont besoin d'une ventilation mécanique, il faut chercher à les ventiler le moins longtemps possible en évitant l'hyperoxie, l'hypocapnie et le volo-trauma.
- Un traitement de caféine doit être utilisé systématiquement pour minimiser le besoin de ventilation. Les nouveau-nés doivent être maintenus sous assistance respiratoire non invasive de préférence à la ventilation mécanique si possible. Après 1 à 2 semaines, il faut envisager l'administration de stéroïdes systémiques pour faciliter l'extubation si le bébé reste ventilé.
- Chez les prématurés recevant de l'oxygène, l'objectif de saturation doit se situer entre 90 et 94 %. Pour atteindre cet objectif, les limites d'alarme suggérées devraient être de 89 et 95% (**87-94% aux HUG**).

3. Effets indésirables du Curosurf¹:

La détermination du profil de sécurité du poractan alpha est complexe.

L'information professionnelle suisse du Curosurf mentionne des hémorragies intracrâniennes, des sepsis, des pneumothorax comme effets indésirables occasionnels (<1%), et des hémorragies pulmonaire, dysplasies broncho-pulmonaires (BPD), bradycardies et hypotensions comme effets indésirables rares (<1‰).

L'apparition d'hémorragies intracrâniennes après l'administration de Curosurf a été imputée à une réduction de la pression artérielle moyenne et à des pics précoces dans la concentration artérielle d'oxygène (PaO₂). L'information professionnelle recommande ainsi d'éviter les pics élevés de PaO₂ en adaptant la ventilation mécanique immédiatement après l'instillation.

En réalité, ces effets indésirables sont probablement liés d'avantage au syndrome de détresse respiratoire sous-jacent et à la prématurité qu'au surfactant lui-même. Ce dernier permettrait au contraire de réduire l'incidence de ces pathologies. L'incidence de BPD est liée à l'intubation et à la durée d'intubation. Ainsi, la méthode d'administration du surfactant aura une influence sur le taux

de BPD. La méthode LISA réduirait notamment l'incidence des BPD par rapport à la méthode INSURE ou une intubation classique²⁹⁻³⁰.

Les principaux effets indésirables qui sont attendus suite à un traitement par poractan alpha sont des épisodes transitoires de bradycardie, d'hypotension et de désaturation, ainsi que des obstructions du tube endotrachéal³¹.

Monitoring recommandé :

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

- TECHNIQUE CLINIQUE D'ADMINISTRATION DU PORACTANT ALPHA, CUROSURF® EN PÉRIODE NÉONATALE (http://wiki.hcuge.ch/download/attachments/28082840/Administration_curosurf_intubation.pdf)
- PATIENT INTUBE SOUS HFOV – RECRUTEMENT PULMONAIRE (http://wiki.hcuge.ch/download/attachments/22611789/ELR_Protocol_v2.pdf?version=1&modificationDate=1355824158000&api=v2)
- ADMINISTRATION DE SURFACTANT - MÉTHODE LISA-MIST (http://wiki.hcuge.ch/download/attachments/28082840/Administration_%20curosurf_Lisa-MIST%20guideline.pdf)
- ADMINISTRATION DU PORACTANT ALPHA, CUROSURF® EN PÉRIODE NÉONATALE MÉTHODE INSURE (INTUBATION SURFACTANT EXTUBATION) (http://wiki.hcuge.ch/download/attachments/28082840/Administration_%20curosurf_INSURE_guideline.pdf)

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.

Il est recommandé dans la mesure du possible de suivre le schéma suivant⁶ :

Attention :

Tenir compte de la taille de la fiole pour déterminer la dose initiale et les deux doses suivantes

Poids de l'enfant	Dose initiale Approx. 200 mg/kg (150-240 mg/kg) Nbre de flacons à utiliser (1 flacon = 120 mg/1.5 mL)	Doses suivantes si besoin Approx. 100 mg/kg (au min 12h après dose initiale, max 3 doses au total y compris dose initiale)
<800 g	1 flacon	1 flacon
800-1200 g	1-2 flacons (selon clinique)	
>1200 g	2 flacons	1-2 flacons (selon le poids)

ACRONYMES

BPD = bronchopulmonary dysplasia = dysplasie broncho-pulmonaire. DPPC = dipalmitoylphosphatidylcholine. INSURE (INTubate – SURfactant – Extubate to CPAP). LISA = Less Invasive Surfactant Administration. MIST = Minimal Invasive Surfactant Therapy. SDR = syndrome de détresse respiratoire.

RÉFÉRENCES :

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 / 7. Wikipédia : http://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary_surfactant / 8. Lacroze V et al. La Lettre du Pneumologue 2009 ;12 :64-68 / 9. 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. / 10. 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. / 11 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 / 12 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 / 13. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health* 2021; 26: 35-41. / 14. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115: 432-450. / 15. 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/ 16. Bellos I, Fitrou G, Panza R, et al. Comparative efficacy of methods for surfactant administration: A network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 1-14. / 17. Cao ZL, Pan JJ, Shen X, et al. Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-an updated meta-analysis. *J Chinese Med Assoc* 2020; 83: 170-179. / 18. 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. / 19. El Shahed Al et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD002054 / 20. 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. / 21. 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 / 22. Soll RF et al. Natural surfactant extract vs synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of systematic reviews 2001, Issue 2 / 23. 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 / 24. Press Release EMEA 08.06.2006. Consulté le 02.07.12 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000625/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000077.jsp&mid=WC0b01ac058001d128 / 26. Garner SS, Cox TH. Lucinactant: New and Approved, But Is It an Improvement? *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17: 206-210 / 27. 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.: CD006006 / 28. Taketomo CK (eds). Pediatric and neonatal dosage handbook. 22e Ed, 2015 / 29. Product Information: CUROSURF® intratracheal suspension, poractant alfa intratracheal suspension. Cornerstone Therapeutics Inc. (per FDA), Cary, NC, 2014. / 30. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. Poractant alfa in respiratory distress syndrome in preterm infants: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect* 2017; 33: 455-462. / 31. IBM Micromedex® Neofax (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 08.17.21).